

(19e) Morpholin-4-sulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester

Ausgehend von 3'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-ol (200 mg; 0,57 mmol) werden durch Reaktion mit 4-Morpholinsulfonylchlorid (137 mg; 0,74 mmol) 159 mg (56 %) Morpholin-4-sulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester als gelbes Pulver erhalten.
MS (ISP): 501,3 (M+H)⁺

(19f) N-Ethyl-N-methyl-sulfaminsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester

Ausgehend von 3'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-ol (176 mg; 0,5 mmol) werden durch Reaktion mit N-Ethyl-N-methylsulfamoylchlorid (95 mg; 0,6 mmol) 155 mg (65 %) N-Ethyl-N-methyl-sulfaminsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester als farbloses Pulver erhalten.

MS (ISP): 473,3 (M+H)⁺

(19g) N-Cyclopropyl-N-methyl-sulfaminsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester

Ausgehend von 3'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-ol (176 mg; 0,5 mmol) werden durch Reaktion mit N-Cyclopropyl-N-methylsulfamoylchlorid (102 mg; 0,6 mmol) 154 mg (61 %) N-Cyclopropyl-N-methyl-sulfaminsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester als farbloses Pulver erhalten.

MS (ISP): 485,3 (M+H)⁺

Das eingesetzte N-Cyclopropyl-N-methyl-sulfamoylchlorid wird in Analogie zu N-Isopropyl-N-methyl-sulfamoylchlorid (in Beispiel 9d beschrieben) hergestellt:

Ausgehend von N-Cyclopropyl-N-methylamin (4,48 g; 63 mmol) werden 1,29 g (12 %) N-Cyclopropyl-N-methyl-sulfamoylchlorid als gelbes Öl erhalten.

Siedepunkt: 75-100°C bei 9 mBar.

(19h) Diethyl-sulfaminsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester

Ausgehend von 3'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-ol (176 mg; 0,5 mmol) werden durch Reaktion mit N,N-Diethylsulfamoylchlorid (103 mg; 0,6 mmol) 150 mg (55 %) Diethyl-sulfaminsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester als farbloses Pulver erhalten.

MS (ISP): 487,3 (M+H)⁺

- 102 -

Die obige Ausgangsverbindung 3'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-ol wird wie in Beispiel 7 beschrieben hergestellt.

Beispiel 20:

In Analogie zu Beispiel 19 werden Verbindungen der Formel IX, Schema 1, aus
5 Verbindungen der Formel VI hergestellt.

(20a) Dimethyl-sulfaminsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-hydroxy-biphenyl-2-yl-ester

Ausgehend von 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-2-ol (200 mg; 0,5 mmol) werden durch Reaktion mit N,N-
10 Dimethylsulfamoylchlorid (0,084 ml; 0,5 mmol) und anschliessende saure Abspaltung der Methoxymethyl-Gruppe (Analog zu Beispiel 8a, Stufe b) 79 mg (31 %) Dimethyl-sulfaminsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-hydroxy-biphenyl-2-yl-ester als beiges Pulver erhalten.

MS (ISP): 460,5 (M+H)⁺

15 (20b) Piperidin-1-sulfonsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-hydroxy-biphenyl-2-yl-ester

Ausgehend von 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-2-ol (200 mg; 0,5 mmol) werden durch Reaktion mit 1-Piperidin-sulfonylchlorid (120 mg; 0,66 mmol) und anschliessende saure Abspaltung der
20 Methoxymethyl-Gruppe (Analog zu Beispiel 8a, Stufe b) 106 mg (43 %) Piperidin-1-sulfonsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-hydroxy-biphenyl-2-yl-ester als farbloses Pulver erhalten.

MS (ISP): 500,3 (M+H)⁺

25 (20c) Pyrrolidin-1-sulfonsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-hydroxy-biphenyl-2-yl-ester

Ausgehend von 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-2-ol (200 mg; 0,5 mmol) werden durch Reaktion mit 1-Pyrrolidinsulfonylchlorid (148 mg; 0,87 mmol) und anschliessende saure Abspaltung der
30 Methoxymethyl-Gruppe (Analog zu Beispiel 8a, Stufe b) 149 mg (62 %) Pyrrolidin-1-sulfonsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-hydroxy-biphenyl-2-yl-ester als farbloses Pulver erhalten.

MS (ISP): 486,3 (M+H)⁺

(20d) Morpholin-4-sulfonsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-hydroxy-biphenyl-2-yl-ester

35 Ausgehend von 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-2-ol (200 mg; 0,5 mmol) werden durch Reaktion mit 4-

Morpholinsulfonylchlorid (162 mg; 0,88 mmol) und anschliessende saure Abspaltung der Methoxymethyl-Gruppe (Analog zu Beispiel 8a, Stufe b) 85 mg (41 %) Morpholin-4-sulfonsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-hydroxy-biphenyl-2-yl-ester als farbloses Pulver erhalten.

5 MS (ISP): 502,2 (M+H)⁺

(20e) N-Isopropyl-N-methyl-sulfaminsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-hydroxy-biphenyl-2-yl-ester

Ausgehend von 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-2-ol (300 mg; 0,76 mmol) werden durch Reaktion mit N-Isopropyl-N-methyl-sulfamoylchlorid (169 mg; 0,98 mmol)) und anschliessende saure Abspaltung der Methoxymethyl-Gruppe (Analog zu Beispiel 8a, Stufe b) 105 mg (28 %) N-Isopropyl-N-methyl-sulfaminsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-hydroxy-biphenyl-2-yl-ester als farbloses Pulver erhalten.

MS (ISP): 488,3 (M+H)⁺

15 Das eingesetzte N-Isopropyl-N-methyl-sulfamoylchlorid wird wie in Beispiel 19d beschrieben hergestellt.

(20f) N-Cyclopropyl-N-methyl-sulfaminsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-hydroxy-biphenyl-2-yl-ester

Ausgehend von 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-2-ol (300 mg; 0,76 mmol) werden durch Reaktion mit N-Cyclopropyl-N-methylsulfamoylchlorid (153 mg; 0,98 mmol) und anschliessende saure Abspaltung der Methoxymethyl-Gruppe (Analog zu Beispiel 8a, Stufe b) 205 mg (56 %) N-Cyclopropyl-N-methyl-sulfaminsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-hydroxy-biphenyl-2-yl-ester als farbloses Pulver erhalten.

25 MS (ISP): 486,3 (M+H)⁺

Das eingesetzte N-Cyclopropyl-N-methylsulfamoylchlorid wird wie in Beispiel 19g beschrieben hergestellt.

(20g) N-Ethyl-N-methyl-sulfaminsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-hydroxy-biphenyl-2-yl-ester

30 Ausgehend von 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-2-ol (300 mg; 0,76 mmol) werden durch Reaktion mit N-Ethyl-N-methylsulfamoylchlorid (207 mg; 1,3 mmol) und anschliessende saure Abspaltung der Methoxymethyl-Gruppe (Analog zu Beispiel 8a, Stufe b) 174 mg (48 %) N-Ethyl-N-methyl-sulfaminsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-hydroxy-biphenyl-2-yl-ester als farbloses Pulver erhalten.

35 MS (ISP): 474,3 (M+H)⁺

(20h) Diethyl-sulfaminsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-hydroxy-biphenyl-2-yl-ester

- Ausgehend von 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-2-ol (200 mg; 0,5 mmol) werden durch Reaktion mit N,N-Diethylsulfamoylchlorid (250 mg; 0,87 mmol) und anschliessende saure Abspaltung der Methoxymethyl-Gruppe (Analog zu Beispiel 8a, Stufe b) 100 mg (41 %) Diethylsulfaminsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-hydroxy-biphenyl-2-yl-ester als farbloses Pulver erhalten.
- MS (ISP): 488,3 (M+H)⁺

- Die obige Ausgangsverbindung 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-2-ol wird wie in Beispiel 8 beschrieben hergestellt.

Beispiel 21:

In Analogie zu Beispiel 19 wird hergestellt: folgende Verbindung der Formel IX Schema 1, aus der entsprechenden Verbindung der Formel VI hergestellt.

- Dimethylsulfaminsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxy-biphenyl-2-yl-ester

Ausgehend von 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxy-biphenyl-2-ol (200 mg; 0,55 mmol) werden durch Reaktion mit N,N-Dimethylsulfamoylchlorid (0,105 ml; 0,97 mmol) 54 mg (21 %) Dimethylsulfaminsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxy-biphenyl-2-yl ester als farbloses Pulver erhalten.

MS (ISP): 474,3 (M+H)⁺

Die obige Ausgangsverbindung 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-2-ol wird wie in Beispiel 9 beschrieben hergestellt.

- Beispiel 22:

In Analogie zu Beispiel 19 werden Verbindungen der Formel IX, Schema 1, aus den entsprechenden Verbindungen der Formel VI hergestellt:

(22a) Dimethylsulfaminsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester

- Ausgehend von 4'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-ol (211 mg; 0,6 mmol) werden durch Reaktion mit N,N-Dimethylsulfamoylchlorid (0,078 ml; 0,72 mmol) 180 mg (66 %) Dimethylsulfaminsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester als leicht gelbes Pulver erhalten.

- MS (ISP): 459,5 (M+H)⁺

(22b) N-Ethyl-N-methyl-sulfaminsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester

Ausgehend von 4'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-ol (176 mg; 0,5 mmol) werden durch Reaktion mit N-Ethyl-N-methyl-sulfamoylchlorid (95 mg; 0,6 mmol) 148 mg (58 %) N-Ethyl-N-methyl-sulfaminsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester als leicht gelbes Pulver erhalten.

MS (ISP): 473,3 (M+H)⁺

(22c) Pyrrolidin-1-sulfonsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester

Ausgehend von 4'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-ol (176 mg; 0,5 mmol) werden durch Reaktion mit 1-Pyrrolidinsulfonylchlorid (110 mg; 0,65 mmol) 130 mg (54 %) Pyrrolidin-1-sulfonsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester als gelbes Pulver erhalten.

MS (ISP): 485,3 (M+H)⁺

(22d) Morpholin-4-sulfonsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester

Ausgehend von 4'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-ol (200 mg; 0,57 mmol) werden durch Reaktion mit 4-Morpholinsulfonylchlorid (127 mg; 0,68 mmol) 128 mg (40 %) Morpholin-4-sulfonsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester als leicht gelbes Pulver erhalten.

MS (ISP): 501,2 (M+H)⁺

(22e) N-Cyclopropyl-N-methyl-sulfaminsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester

Ausgehend von 4'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-ol (176 mg; 0,5 mmol) werden durch Reaktion mit N-Cyclopropyl-N-methylsulfamoylchlorid (101 mg; 0,6 mmol) 119 mg (47 %) N-Cyclopropyl-N-methyl-sulfaminsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester als leicht gelbes Pulver erhalten.

MS (ISP): 485,4 (M+H)⁺

NMR ¹H (250 MHz, δ, TMS, DMSO): 0.54 (m; 4H); 1.18 (t; J=6.9; 3H); 2.04 (p; J=4.9; 1H); 3.63 (s; 2H); 3.95 (q; J=6.9; 2H); 5.07 (s; 2H); 5.72 (s; 2H); 6.14 (s; 2H); 6.54 (d; J=8.4; 2H); 6.84 (s; 1H); 6.91 (s; 1H); 6.93 (d; J=8.4; 2H); 7.57 (s; 1H).

Das eingesetzte N-Cyclopropyl-N-methylsulfamoylchlorid wird wie in Beispiel 19g beschrieben hergestellt.

(22f) Diethylsulfaminsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester

Ausgehend von 4'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-ol (176 mg; 0,5 mmol) werden durch Reaktion mit N,N-Diethylsulfamoyl-chlorid (103 mg; 0,6 mmol) 113 mg (45 %) Diethylsulfaminsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester als leicht gelbes Pulver erhalten.

MS (ISP): 487,3 (M+H)⁺

Die obige Ausgangsverbindung 4'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-ol wird wie in Beispiel 13 beschrieben hergestellt.

Beispiel 23:

In Analogie zu Beispiel 7 wird die Verbindung der Formel VII, Schema 1, aus der entsprechenden Verbindung der Formel VI hergestellt.

5-[3-Cyclopropylmethoxy-5-ethoxy-4-(5-morpholin-4-ylmethyl-thiophen-2-yl)-benzyl]-pyrimidin-2,4-diamin

In Analogie zu Beispiel 7 erhält man ausgehend von 5-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-(5-morpholin-4-ylmethyl-thiophen-2-yl)-phenol (88 mg; 0,2 mmol), Kalium-tert-butylat (25 mg; 0,22 mmol) und Brommethylcyclopropan (24 mg; 0,22 mmol) in Dimethylformamid (4 ml, über Molekularsieb getrocknet) 50 mg (34 %) 5-[3-Cyclopropylmethoxy-5-ethoxy-4-(5-morpholin-4-ylmethyl-thiophen-2-yl)-benzyl]-pyrimidin-2,4-diamin als farbloses Pulver.

MS (ISP): 496,2 (M+H)⁺

Die obige Ausgangsverbindung 5-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-(5-morpholin-4-ylmethyl-thiophen-2-yl)-phenol wird durch folgende Sequenz (a-b) ausgehend von 5-(3-Benzyloxy-5-ethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Verbindung der Formel IV, Schema 1, Beispiel 6) hergestellt: Schema 1, (IV) -> (V) -> (VI)

Stufe a) 5-[3-Benzyloxy-5-ethoxy-4-(5-morpholin-4-ylmethyl-thiophen-2-yl)-benzyl]-pyrimidin-2,4-diamin

Wird in Analogie zu Beispiel (2ac) ausgehend von 5-(3-Benzyloxy-5-ethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 6) (1,429 g; 3 mmol) und (5-Morpholin-4-ylmethyl-thiophen-2-yl)-boronsäure (681 mg; 3 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 1,15 g (74 %) 5-[3-Benzyloxy-5-ethoxy-4-(5-morpholin-4-ylmethyl-thiophen-2-yl)-benzyl]-pyrimidin-2,4-diamin als beiges Pulver.

Smp: >145°C Zersetzung

MS(ISP): 532,3 (M+H)⁺

- 107 -

Stufe b) 5-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-(5-morpholin-4-ylmethyl-thiophen-2-yl)-phenol

5-[3-Benzoyloxy-5-ethoxy-4-(5-morpholin-4-ylmethyl-thiophen-2-yl)-benzyl]-pyrimidin-2,4-diamin (532 mg; 1 mmol) wird in Trifluoressigsäure (32 ml; 400 mmol) unter Argon gelöst, mit Thioanisol (1,18 ml; 10 mmol) versetzt und 17 Stunden bei Raumtemperatur verrührt. Das Reaktionsgemisch wird auf ein Gemisch von Eiswasser (300 ml) und einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung (300 ml) vorsichtig gegossen. Anschliessend wird mit Methylenchlorid dreimal extrahiert, mit einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumcarbonat getrocknet, abgenutscht und eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird über Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol/NH₄OH konz. (90/10/1) chromatographiert.

Ausbeute: 350 mg (79 %) 5-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-(5-morpholin-4-ylmethyl-thiophen-2-yl)-phenol als farbloses Pulver.

Smp: >180°C

MS(ISP): 442,3 (M+H)⁺

Beispiel 24:

In Analogie zu Beispiel 14b (Methode 2, Sulfonierung mit Chlorid) wird folgende Verbindung der Formel VIII, Schema 1, aus der entsprechenden Verbindung der Formel VI hergestellt.

Cyclopropansulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-(5-morpholin-4-ylmethyl-thiophen-2-yl)-phenyl-ester

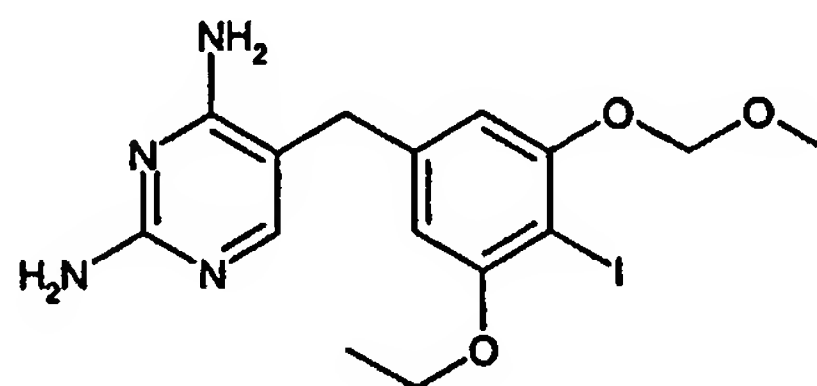
Ausgehend von 5-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-(5-morpholin-4-ylmethyl-thiophen-2-yl)-phenol (120 mg; 0,27 mmol) werden durch Reaktion mit Cyclopropylsulfonylchlorid (0,036 ml; 0,328 mmol) 34 mg (23 %) Cyclopropansulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-(5-morpholin-4-ylmethyl-thiophen-2-yl)-phenyl-ester als leicht gelbes Pulver erhalten.

MS (ISP): 546,2 (M+H)⁺

Die obige Ausgangsverbindung 5-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-(5-morpholin-4-ylmethyl-thiophen-2-yl)-phenol wird wie in Beispiel 23 beschrieben hergestellt.

Beispiel 25Herstellung von 5-(3-Ethoxy-4-iod-5-methoxymethoxy-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin
(Schlüsselzwischenprodukt):

- 5 Schema 2, Verbindung (X) mit R¹ = Ethyl.



Diese Verbindung wird durch folgende Reaktionssequenz (Stufen a)-e)) hergestellt:

Stufe a) 3-Ethoxy-5-hydroxy-4-iod-benzoesäure-methylester:

- 3,5-Dihydroxy-4-iod-benzoesäure-methylester (hergestellt wie in Beispiel 1) (60,0 g;
 10 0,204 Mol) wird in Dimethylformamid (600 ml) gelöst und bei 0°C mit Ethylbromid
 (16,25 ml; 0,224 Mol) und Kalium-tert-butylat (50,38 g; 0,449 Mol) versetzt. Anschliessend
 wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird Aether (600 ml) hinzugefügt
 und das Gemisch auf Wasser (600 ml) gegossen. Die organische Phase wird abgetrennt (sie
 enthält hauptsächlich 3,5-Dihydroxy-4-iod-benzoesäure-methylester). Die wässrige Phase
 15 wird unter Kühlung mit Salzsäure (25%ig) sauer gestellt und mit Aether zweimal extrahiert
 (2-mal 300 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden anschliessend über
 Natriumsulfat (400 g) getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird in einem 4/1 n-
 Hexan/Ethylacetat-Gemisch (250 ml) verrührt und die Kristalle abgenutscht. Man erhält
 46 g (70%) gelbliche Kristalle. Die Mutterlauge wird eingedampft und der Rückstand über
 20 Kieselgel mit n-Hexan/Ethylacetat (7/3) chromatographiert. Die reinen Fraktionen werden
 vereinigt und das Lösungsmittel abgedampft. Man erhält zusätzlich 12.1 g (18%).
 Total Ausbeute: 58.1 g (88 %) 3-Ethoxy-5-hydroxy-4-iod-benzoesäure-methylester als
 gelbliche Kristalle.

MS: 322 (M)

- 25 Stufe b) 3-Ethoxy-4-iod-5-methoxymethoxy-benzoesäure-methylester:

- 3-Ethoxy-5-hydroxy-4-iod-benzoesäure-methylester (58.1 g; 0.18 mmol) wird in
 Tetrahydrofuran (600 ml) gelöst und mit Natriumhydrid (15.74 g; 55%ig; 0.361 mmol)
 versetzt. Die Suspension wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und anschliessend
 auf -10°C abgekühlt. Danach wird Methoxymethylchlorid (27.4 ml; 0.361 Mol) innerhalb
 30 5 Minuten zugetropft, und eine halbe Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt. Das
 Reaktionsgemisch wird auf Wasser (600 ml) gegossen und zweimal mit Aether extrahiert (2
 x 300 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden anschliessend über Natriumsulfat
 (400 g) getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird in n-Hexan (100 ml)
 verrührt und abgenutscht.

Ausbeute: 49.1g (75 %) 3-Ethoxy-4-iod-5-methoxymethoxy-benzoesäure-methylester als weisse Kristalle.

MS: 366 (M)

Stufe c) (3-Ethoxy-4-iod-5-methoxymethoxy-phenyl)-methanol:

5 Wird in Analogie zu Beispiel 1 Stufe d) hergestellt.

Ausgehend von 3-Ethoxy-4-iod-5-methoxymethoxy-benzoesäure-methylester (16.49 g; 0.045 Mol), Diisobutylaluminiumhydrid 1,2 M in Toluol (132 ml; 0.158 Mol) werden 15.6 g (3-Ethoxy-4-iod-5-methoxymethoxy-phenyl)-methanol als farblose feste Masse, die ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt wird, erhalten.

10 MS (EI): 338 (M)

Stufe d) 3-Ethoxy-4-iod-5-methoxymethoxy-benzaldehyd:

Wird in Analogie zu Beispiel 1(e) ausgehend von (3-Ethoxy-4-iod-5-methoxy-methoxy-phenyl)-methanol (15.6 g; 0.045 Mol) und Mangandioxid (40.16 g; 0.462 Mol) hergestellt.

15 Ausbeute: 13,76 g rot-gelbliche Kristalle (89 % über 2 Stufen).

NMR (1H, 250 MHz in DMSO) in ppm: 1,40 (t, 3H); 3,41 (s, 3H); 4,18 (q, 2H); 5,36 (s, 2H); 7,15 (s, 1H); 7,23 (s 1H); 9,94 (s, 1H)

Stufe e) 5-(3-Ethoxy-4-iod-5-methoxymethoxy-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin

Kalium-tert-butylat (3.33 g; 29.77 mmol) wird unter Argon und Rühren in tert-
20 Butanol (33 ml) heiss gelöst. Die Lösung wird dann auf 40°C abgekühlt und innerhalb 25 Minuten zu einer Lösung bestehend aus 3-Ethoxy-4-iod-5-methoxymethoxy-benzaldehyd (8,34g; 24,81 mmol) und 3-Anilinopropionitril (3.44 g; 23.57 mmol) in Dimethylsulfoxid (33 ml) bei 38-40°C (20 Minuten) zugetropft. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch während 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden 33 ml Lösungsmittel
25 abdestilliert. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser (100 ml) gegossen und zweimal mit Ethylacetat extrahiert (2 x 50 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden anschliessend über Natriumsulfat (100 g) getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das erhaltene rohe Zwischenprodukt wird direkt weiterverarbeitet.

Guanidinhydrochlorid (7.81 g; 81.9 mmol) wird in Ethanol (1500 ml) gelöst und mit
30 Kalium-tert-butylat (10.03 g; 89,8 mmol) versetzt. Die Temperatur des Reaktionsgemisches wird durch leichte Kühlung während einer Stunde unterhalb 38°C gehalten. Anschliessend wird das so hergestellte rohe Zwischenprodukt zugegeben und das Reaktionsgemisch 20 Stunden auf 67-69°C erwärmt. Die Reaktionslösung wird auf Wasser (100 ml) gegossen und zweimal mit Ethylacetat extrahiert (2 x 50 ml). Die vereinigten
35 organischen Phasen werden anschliessend über Natriumsulfat (100 g) getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird in Aether (80 ml) verrührt, die Kristalle abgenutscht,

- 110 -

mit Aether gewaschen und am Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 6.82 g (64 %) 5-(3-Ethoxy-4-iod-5-methoxymethoxy-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin als gelbe Kristalle.

MS (ISP): 431.2 (M+H)⁺

5

Beispiel 26:

Ausgehend von 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methylamino-biphenyl-2-ol werden in Analogie zu Beispiel 19 die Verbindungen der Formel IX, Schema 2 aus den entsprechenden Verbindungen der Formel VI hergestellt.

10 (26a) Dimethylsulfaminsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methylamino-biphenyl-2-yl-ester

Ausgehend von 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methylamino-biphenyl-2-ol (183 mg; 0,5 mmol) werden durch Reaktion mit N,N-Dimethylsulfamoylchlorid (0,065 ml; 0,6 mmol) 123 mg (48 %) Dimethylsulfaminsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methylamino-biphenyl-2-yl-ester als leicht gelbes
15 Pulver erhalten.

MS (ISP): 473,3 (M+H)⁺

(26b) N-Ethyl-N-methyl-sulfaminsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methylamino-biphenyl-2-yl-ester

Ausgehend von 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methylamino-biphenyl-2-ol (183 mg; 0,5 mmol) werden durch Reaktion mit N-Ethyl-N-methyl-sulfamoylchlorid (95 mg; 0,6 mmol) 130 mg (49 %) N-Ethyl-N-methyl-sulfaminsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methylamino-biphenyl-2-yl-ester als
20 farbloses Pulver erhalten.

MS (ISP): 483,3 (M+H)⁺

25 (26c) Morpholin-4-sulfonsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methylamino-biphenyl-2-yl-ester

Ausgehend von 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methylamino-biphenyl-2-ol (183 mg; 0,5 mmol) werden durch Reaktion mit 4-Morpholinsulfonylchlorid (111 mg; 0,6 mmol) 128 mg (42 %) Morpholin-4-sulfonsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methylamino-biphenyl-2-yl-ester als farbloses Pulver
30 erhalten.

MS (ISP): 515,3 (M+H)⁺

NMR ¹H: (250 MHz, δ, TMS, DMSO): 1.18 (t; J=6.9; 3H); 2.68 (d; J=5; 3H); 2.81 (m; 4H);
3.44 (m; 4H); 3.64 (s; 2H); 3.95 (q; J=6.9; 2H); 5.66 (q; J=5; 1H); 5.73 (br s; 2H); 6.15 (br s;
35 2H); 6.54 (d; J=8.5; 2H); 6.86 (s; 1H); 6.93 (s; 1H); 6.98 (d; J=8.5; 2H); 7.58 (s; 1H).

(26d) N-Cyclopropyl-N-methyl-sulfaminsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methylamino-biphenyl-2-yl-ester

Ausgehend von 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methylamino-biphenyl-2-ol (183 mg; 0,5 mmol) werden durch Reaktion mit N-Cyclopropyl-N-methylsulfamoylchlorid (101 mg; 0,6 mmol) 76 mg (24 %) N-Cyclopropyl-N-methyl-sulfaminsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methylamino-biphenyl-2-yl-ester als beiges Pulver erhalten.

MS (ISP): 499,3 (M+H)⁺

Das eingesetzte N-Cyclopropyl-N-methylsulfamoylchlorid wird wie in Beispiel 19g beschrieben hergestellt.

(26e) Pyrrolidin-1-sulfonsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methylamino-biphenyl-2-yl-ester

Ausgehend von 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methylamino-biphenyl-2-ol (183 mg; 0,5 mmol) werden durch Reaktion mit 1-Pyrrolidinsulfonylchlorid (101 mg; 0,6 mmol) 120 mg (37 %) Pyrrolidin-1-sulfonsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methylamino-biphenyl-2-yl-ester als farbloses Pulver erhalten.

MS (ISP): 499,2 (M+H)⁺

(26f) Diethylsulfaminsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methylamino-biphenyl-2-yl-ester

Ausgehend von 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methylamino-biphenyl-2-ol (183 mg; 0,5 mmol) werden durch Reaktion mit N,N-Diethylsulfamoylchlorid (103 mg; 0,6 mmol) 92 mg (31 %) Diethylsulfaminsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methylamino-biphenyl-2-yl-ester als farbloses Pulver erhalten.

MS (ISP): 501,3 (M+H)⁺

Das eingesetzte 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methylamino-biphenyl-2-ol wird ausgehend von 5-(3-Benzoyloxy-5-ethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin in Analogie zu Beispiel 4a (Suzuki-Kopplung mit in situ Generierung von R²-B(OH)₂) und anschliessend Abspaltung der Benzyl-Schutzgruppe hergestellt:

N-(4-Brom-phenyl)-2,2,2-trifluor-N-methyl-acetamid (2,68 g; 9 mmol), Bis(pinacolato)diboron (2,51 g; 9,9 mmol), Kaliumacetat (2,65 g; 27 mmol) und 1,1'-Bis(Diphenylphosphino)ferrocendichlorpalladium (II) (PdCl₂(dppf)) (936 mg; 0,81 mmol) werden in Dimethoxyethan (90 ml; über Molekularsieb getrocknet) suspendiert, viermal unter heftigem Rühren zur Entfernung von Sauerstoffester evakuiert und mit Argon belüftet. Anschliessend wird bei 80°C Badtemperatur während 24 Stunden gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit Dimethylformamid

- 112 -

(170 ml), Tetrakis-triphenylphosphin-palladium (936 mg; 0,81 mmol), 5-(3-Benzoyloxy-5-ethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (3,42 g; 7,2 mmol) und einer 2M wässrigen Kaliumphosphatlösung (36 ml) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird ca. 17 Stunden unter Argon bei 90°C (Badtemperatur) gerührt, auf Raumtemperatur abgekühlt, abgenutscht und eingeengt. Der erhaltene Rückstand wird mit Wasser (100 ml) versetzt und mit Methylenchlorid (150 ml) extrahiert. Die organische Phase wird nacheinander mit Wasser (100 ml) und einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, abgenutscht und eingeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel (600 g) mit Methylenchlorid/Methanol/NH₄OH 19/1/0,05 chromatographiert. Es werden 2,30 g (47 %) 5-(6-Benzoyloxy-2-ethoxy-4'-methylamino-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin als leicht braunes Pulver, die direkt in die nächste Stufe eingesetzt werden, erhalten.

Dieses Produkt wird in Methanol (100 ml) gelöst und nach Zugabe einer 1N wässrigen Salzsäure-Lösung (12,8 ml) über Pd/C 10 % (0,5 g) hydriert. Nach ca 1,5 Stunden wird der Katalysator abgenutscht, mit Methanol nachgewaschen und eingeengt. Der Rückstand wird mit Wasser (70 ml) verrührt, wonach durch Zugabe von NH₄OH konz. das pH auf 9-10 eingestellt wird. Die Suspension wird abgenutscht, mit Wasser gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Es werden 1,32 g (78 %) 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methylamino-biphenyl-2-ol als graues Pulver erhalten.

MS (ISP): 366,3 (M+H)⁺

Beispiel 27:

In Analogie zu Beispiel 19 werden die Verbindungen der Formel IX, Schema 2, aus den entsprechenden Verbindungen der Formel VI hergestellt.

(27a) Dimethylsulfaminsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-methyl-biphenyl-2-yl-ester

Ausgehend von 4'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-methyl-biphenyl-2-ol (182 mg; 0,5 mmol) werden durch Reaktion mit N,N-Dimethylsulfamoylchlorid (0,065 ml; 0,6 mmol) 140 mg (55 %) Dimethylsulfaminsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-methyl-biphenyl-2-yl-ester als farbloses Pulver erhalten.

MS (ISP): 473,3 (M+H)⁺

(27b) N-Ethyl-N-methyl-sulfaminsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-methyl-biphenyl-2-yl-ester

Ausgehend von 4'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-methyl-biphenyl-2-ol (182 mg; 0,5 mmol) werden durch Reaktion mit N-Ethyl-N-methylsulfamoylchlorid (95 mg; 0,6 mmol) 122 mg (47 %) N-Ethyl-N-methyl-sulfamin-

säure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-methyl-biphenyl-2-yl-ester als farbloses Pulver erhalten.

MS (ISP): 487,3 (M+H)⁺

5 (27c) N-Cyclopropyl-N-methyl-sulfaminsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-methyl-biphenyl-2-yl-ester

Ausgehend von 4'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-methyl-biphenyl-2-ol (182 mg; 0,5 mmol) werden durch Reaktion mit N-Cyclopropyl-N-methylsulfamoylchlorid (101 mg; 0,6 mmol) 145 mg (55 %) N-Cyclopropyl-N-methyl-sulfaminsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-methyl-biphenyl-2-yl-ester als leicht gelbes Pulver erhalten.

MS (ISP): 499,3 (M+H)⁺

Das eingesetzte N-Cyclopropyl-N-methylsulfamoylchlorid wird wie in Beispiel 19g beschrieben hergestellt.

Die obige Ausgangsverbindung 4'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-methyl-biphenyl-2-ol wird wie in Schema 2, ((X) -> (XI) -> (VI)) aufgezeichnet, hergestellt, dh in Analogie zu Beispiel 4a (Suzuki-Kopplung mit *in situ* Generierung von R²-B(OH)₂) und durch anschliessende Abspaltung der Methoxymethyl-Schutzgruppe.

N-(4-Brom-2-methyl-phenyl)-2,2,2-trifluor-acetamid (in Beispiel 4f beschrieben) (4,9 g; 17,5 mmol), Bis(pinacolato)diboron (6,66 g; 26,25 mmol), Kaliumacetat (5,15 g; 52,5 mmol) und Bis(triphenylphosphin)palladium(II)dichlorid (PdCl₂(PPh₃)₂) (737 mg; 1,05 mmol) werden in Dioxan (175 ml; über Molekularsieb getrocknet) suspendiert, viermal unter heftigem Rühren evakuiert und mit Argon belüftet. Anschliessend wird bei 85°C Badtemperatur während 4 Stunden gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch eingeengt, mit Dimethoxyethan (10 ml), Tetrakis-triphenylphosphin-palladium (1,21 g; 1,05 mmol), 5-(3-Ethoxy-4-iod-5-methoxymethoxy-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (4,51 g; 10,5 mmol) und einer 2M wässrigen Natriumcarbonat-Lösung (70 ml) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird ca. 25 Stunden unter Argon bei 85°C (Badtemperatur) gerührt, auf Raumtemperatur abgekühlt, abgenutscht und eingeengt. Der erhaltene Rückstand wird in Ethanol (210 ml) gelöst, mit einer 1N wässriger Natronlauge versetzt und 4 ½ Stunden im Ölbad von 50°C gerührt. Das Gemisch wird auf Eiswasser gegossen und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phase werden mit einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, abgenutscht und eingeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel (810 g) mit Methylenchlorid/Methanol/NH₄OH 19/1/0,05 chromatographiert. Das erhaltene rote Pulver (2,6 g) wird in Methanol (100 ml) suspendiert, mit einer 4,5 N wässriger Salzsäure (30 ml; 137 mmol) versetzt und 45 Minuten in einem Ölbad bei 60°C

- 114 -

gerührt. Das Methanol wird eingedampft, der Rückstand in Wasser (200 ml) gelöst und das pH unter Rühren mit NH_4OH konz. auf ca. 10 eingestellt. Nach 30-minütigem Rühren bei Raumtemperatur wird die Suspension abgenutscht, mit Wasser gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Es werden 2,20 g (33 %) 4'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-methyl-biphenyl-2-ol als leicht rotes Pulver erhalten.

MS (ISP): 366,3 (M+H)⁺

Diese Verbindung kann auch wie in Beispiel 11 beschrieben hergestellt werden.

Beispiel 28:

In Analogie zu Beispiel 19 werden die Verbindungen der Formel IX, Schema 2, aus den entsprechenden Verbindungen der Formel VI hergestellt.

(28a) Dimethylsulfaminsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-fluor-biphenyl-2-yl-ester

Ausgehend von 4'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-fluor-biphenyl-2-ol (185 mg; 0,5 mmol) werden durch Reaktion mit N,N-Dimethylsulfamoylchlorid (0,065 ml; 0,6 mmol) 145 mg (59 %) Dimethyl-sulfaminsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-fluor-biphenyl-2-yl-ester als farbloses Pulver erhalten.

MS (ISP): 477,3 (M+H)⁺

(28b) N-Ethyl-N-methyl-sulfaminsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-fluor-biphenyl-2-yl-ester

Ausgehend von 4'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-fluor-biphenyl-2-ol (185 mg; 0,5 mmol) werden durch Reaktion mit N-Ethyl-N-methyl-sulfamoylchlorid (95 mg; 0,6 mmol) 139 mg (56 %) N-Ethyl-N-methyl-sulfaminsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-fluor-biphenyl-2-yl-ester als leicht gelbes Pulver erhalten.

MS (ISP): 491,2 (M+H)⁺

(28c) N-Cyclopropyl-N-methyl-sulfaminsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-fluor-biphenyl-2-yl-ester

Ausgehend von 4'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-fluor-biphenyl-2-ol (185 mg; 0,5 mmol) werden durch Reaktion mit N-Cyclopropyl-N-methylsulfamoylchlorid (102 mg; 0,6 mmol) 126 mg (47 %) N-Cyclopropyl-N-methyl-sulfaminsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-fluor-biphenyl-2-yl-ester als farbloses Pulver erhalten.

MS (ISP): 503,3 (M+H)⁺

Das eingesetzte N-Cyclopropyl-N-methylsulfamoylchlorid wird wie in Beispiel 19g beschrieben hergestellt.

Die obige Ausgangsverbindung 4'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-fluor-biphenyl-2-ol wird in Analogie zu 4'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-methyl-biphenyl-2-ol (Vorstufe in Beispiel 27) hergestellt vgl. Schema 2, (X) -> (XI) -> (VI)

- 5 Ausgehend von 5-(3-Ethoxy-4-iod-5-methoxymethoxy-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (4,51 g; 10,5 mmol) und N-(4-Brom-2-fluor-phenyl)-2,2,2-trifluor-acetamid (in Beispiel 4r beschrieben) (5,0 g; 26,25 mmol) werden nach Suzuki-Kopplung (*in situ* Generierung von $R^2-B(OH)_2$) und saurer Abspaltung der Schutzgruppe 2,0 g (29 %) 4'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-fluor-biphenyl-2-ol als rotes
10 Pulver erhalten.
MS (ISP): 370,3 (M+H)⁺

Beispiel 29:

In Analogie zu Beispiel 19 werden die Verbindungen der Formel IX, Schema 2, aus den entsprechenden Verbindungen der Formel VI hergestellt:

- 15 (29a) N-Cyclopropyl-N-methyl-sulfaminsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-5'-fluor-biphenyl-2-yl-ester

Ausgehend von 3'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-5'-fluor-biphenyl-2-ol (150 mg; 0,39 mmol) werden durch Reaktion mit N-Cyclopropyl-N-methylsulfamoylchlorid (80 mg; 0,47 mmol) 119 mg (59 %) N-Cyclopropyl-N-methyl-sulfaminsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-5'-fluor-biphenyl-2-yl-ester als leicht gelbes Pulver erhalten.
20
MS (ISP): 503,2 (M+H)⁺

Das eingesetzte N-Cyclopropyl-N-methylsulfamoylchlorid wird wie in Beispiel 19g beschrieben hergestellt.

- 25 (29b) Dimethylsulfaminsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-5'-fluor-biphenyl-2-yl-ester

Ausgehend von 3'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-5'-fluor-biphenyl-2-ol (150 mg; 0,39 mmol) werden durch Reaktion mit N,N-Dimethylsulfamoylchlorid (0,051 ml; 0,47 mmol) 120 mg (62 %) Dimethylsulfaminsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-5'-fluor-biphenyl-2-yl-ester als farbloses Pulver erhalten.
30
MS (ISP): 477,2 (M+H)⁺

(29c) N-Ethyl-N-methyl-sulfaminsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-5'-fluor-biphenyl-2-yl-ester

Ausgehend von 3'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-5'-fluor-biphenyl-2-ol (150 mg; 0,39 mmol) werden durch Reaktion mit N-Ethyl-N-methylsulfamoylchlorid (73 mg; 0,47 mmol) 50 mg (24 %) N-Ethyl-N-methyl-sulfaminsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-5'-fluor-biphenyl-2-yl-ester als farbloses Pulver erhalten.

MS (ISP): 491,2 (M+H)⁺

Die obige Ausgangsverbindung 3'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-5'-fluor-biphenyl-2-ol wird in Analogie zu 4'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-methyl-biphenyl-2-ol (Vorstufe in Beispiel 27) hergestellt, vgl. Schema 2, (X) -> (XI) -> (VI)

Ausgehend von 5-(3-Ethoxy-4-iod-5-methoxymethoxy-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (1,18 g; 2,76 mmol) und N-(5-Iod-3-fluor-phenyl)-2,2,2-trifluoracetamid (in Beispiel 4t beschrieben) (1,53 g; 4,6 mmol) werden nach Suzuki -Kopplung (*In situ* Generierung von R²-B(OH)₂) und saurer Abspaltung der Schutzgruppe 0,554 g (42 %) 3'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-5'-fluor-biphenyl-2-ol als leicht braunes Pulver erhalten.

MS (ISP): 370,3 (M+H)⁺

20 Beispiel 30:

In Analogie zu Beispiel 19 werden die Verbindungen der Formel IX, Schema 2, aus den entsprechenden Verbindungen der Formel VI hergestellt.

(30a) Dimethylsulfaminsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-morpholin-4-ylmethyl-biphenyl-2-yl-ester

25 Ausgehend von 3'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-morpholin-4-ylmethyl-biphenyl-2-ol (185 mg; 0,4 mmol) werden durch Reaktion mit N,N-Dimethylsulfamoylchlorid (0,052 ml; 0,48 mmol) 113 mg (50 %) Dimethylsulfaminsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-morpholin-4-ylmethyl-biphenyl-2-yl-ester als farbloses Pulver erhalten.

30 MS (ISP): 558,3 (M+H)⁺

(30b) N-Cyclopropyl-N-methyl-sulfaminsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-morpholin-4-ylmethyl-biphenyl-2-yl-ester

Ausgehend von 3'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-morpholin-4-ylmethyl-biphenyl-2-ol (185 mg; 0,4 mmol) werden durch Reaktion mit N-Cyclopropyl-N-methylsulfamoylchlorid (81 mg; 0,48 mmol) 96 mg (40 %) N-Cyclopropyl-N-methyl-sulfaminsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-

- 117 -

ylmethyl)-6-ethoxy-4'-morpholin-4-ylmethyl-biphenyl-2-yl-ester als leicht gelbes Pulver erhalten.

MS (ISP): 584,2(M+H)⁺

Das eingesetzte N-Cyclopropyl-N-methylsulfamoylchlorid wird wie in Beispiel 19g beschrieben hergestellt.

(30c) N-Ethyl-N-methyl-sulfaminsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-morpholin-4-ylmethyl-biphenyl-2-yl-ester

Ausgehend von 3'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-morpholin-4-ylmethyl-biphenyl-2-ol (278 mg; 0,6 mmol) werden durch Reaktion mit N-Ethyl-N-methylsulfamoylchlorid (113 mg; 0,72 mmol) 210 mg (61 %) N-Ethyl-N-methyl-sulfaminsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-morpholin-4-ylmethyl-biphenyl-2-yl-ester als leicht gelbes Pulver erhalten.

MS (ISP): 572,2(M+H)⁺

Die obige Ausgangsverbindung 3'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-morpholin-4-ylmethyl-biphenyl-2-ol wird in Analogie zu 4'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-methyl-biphenyl-2-ol (Vorstufe in Beispiel 27) hergestellt, vgl. Schema 2, (X) -> (XI) -> (VI)

Ausgehend von 5-(3-Ethoxy-4-iod-5-methoxymethoxy-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (2,11 g; 4,9 mmol) und N-(5-Brom-2-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-2,2,2-trifluor-acetamid (in Beispiel 4j beschrieben) (3,0 g; 8,17 mmol) werden nach Suzuki – Kopplung (in situ Generierung von R²-B(OH)₂) und saurer Abspaltung der Schutzgruppe 1,36 g (36 %) 3'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-morpholin-4-ylmethyl-biphenyl-2-ol als beiges Pulver erhalten.

MS (ISP): 451,4 (M+H)⁺

Beispiel 31:

In Analogie zu Beispiel 19 werden die Verbindungen der Formel IX, Schema 2, aus den entsprechenden Verbindungen der Formel VI hergestellt.

(31a) Dimethylsulfaminsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methyl-biphenyl-2-yl-ester

Ausgehend von 3'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methyl-biphenyl-2-ol (183 mg; 0,5 mmol) werden durch Reaktion mit N,N-Dimethylsulfamoylchlorid (0,064 ml; 0,6 mmol) 128 mg (52 %) Dimethylsulfaminsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methyl-biphenyl-2-yl-ester als farbloses Pulver erhalten.

MS (ISP): 473,3 (M+H)⁺

- 118 -

NMR ¹H: (400 MHz, δ, TMS, DMSO): 1.17 (t; J=6.8; 3H); 2.06 (s; 3H); 2.46 (s; 6H); 3.64 (s; 2H); 3.95 (q; J=6.8; 2H); 4.74 (s; 2H); 5.69 (s; 2H); 6.11 (s; 2H); 6.37 (d; J=7.2; 1H); 6.52 (s; 1H); 6.84 (s; 1H); 6.90 (m; 2H); 7.57 (s; 1H).

5 (31b) N-Ethyl-N-methyl-sulfaminsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methyl-biphenyl-2-yl-ester

Ausgehend von 3'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methyl-biphenyl-2-ol (183 mg; 0,5 mmol) werden durch Reaktion mit N-Ethyl-N-methylsulfamoylchlorid (95 mg; 0,6 mmol) 149 mg (59 %) N-Ethyl-N-methyl-sulfaminsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methyl-biphenyl-2-yl-ester als farbloses Pulver erhalten.

MS (ISP): 487,3 (M+H)⁺

Die obige Ausgangsverbindung 3'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methyl-biphenyl-2-ol wird in Analogie zu 4'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-methyl-biphenyl-2-ol (Vorstufe in Beispiel 27) hergestellt, vgl.

15 Schema 2, (X) -> (XI) -> (VI)

Ausgehend von 5-(3-Ethoxy-4-iod-5-methoxymethoxy-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (2,11 g; 4,9 mmol) und N-(5-Brom-2-methyl-phenyl)-2,2,2-trifluor-acetamid (aus 5-Brom-2-methyl-anilin hergestellt in Analogie zu Beispiel 4I) (2,3 g; 8,17 mmol) werden nach Suzuki-Kopplung (*In-situ* Generierung von R²-B(OH)₂) und saurer Abspaltung der Schutzgruppe 0,963 g (30 %) 3'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methyl-biphenyl-2-ol als beiges Pulver erhalten.

MS (ISP): 366,2 (M+H)⁺

Beispiel 32:

Analog Beispiel 4 werden die Verbindungen der Formel VIII, Schema 2, aus den entsprechenden Verbindungen der Formel XIII nach Methode A dh Suzuki-Kupplung mit R²-B(OH)₂ hergestellt.

(32a) Propan-1-sulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-morpholinmethyl-4-ylmethyl-biphenyl-2-yl ester

Ausgehend von N-(5-Brom-2-morpholinmethyl-4-ylmethyl-phenyl)-2,2,2-trifluor-acetamid (400 mg; 1.09 mmol), Bis (pinacolato) diboron (414 mg; 1.63 mmol), Kaliumacetat (321 mg; 3,27 mmol) und 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen-dichlor-palladium (II) (PdCl₂(dppf)) (48 mg; 0,06 mmol) in 20 ml Dimethylformamid, danach Propan-1-sulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester (375 mg; 0,76 mmol), Tetrakis-triphenylphosphin-palladium (76 mg; 0,07 mmol), wässrige 2M Kaliumphosphatlösung (3,3 ml; 6,6 mmol) und 20 ml Dimethylformamid werden 97 mg

- 119 -

(23 %) Propan-1-sulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-morpholinmethyl-4-ylmethyl-biphenyl-2-yl-ester als brauner Schaum erhalten.

MS (ISP): 557.2 (M+H)⁺

5 (32b) Propan-1-sulfonsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-methyl-4-ylmethyl-biphenyl-2-yl-ester

Ausgehend von N-(4-Brom-2-methyl)-2,2,2-trifluor-acetamid (516 mg; 1.83 mmol), Bis (pinacolato) diboron (697 mg; 2,74 mmol), Kaliumacetat (539 mg; 5,5 mmol) und 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen-dichlor-palladium (II) (PdCl₂(dppf)) (80 mg; 0,11 mmol) in Dimethylformamid, danach Propan-1-sulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester (613 mg; 1,28 mmol), Tetrakis-triphenylphosphin-palladium (127 mg; 0.11 mmol), wässriger 2M Kaliumphosphatlösung (5.5 ml; 11 mmol) und 20 ml Dimethylformamid werden 106 mg (17 %) Propan-1-sulfonsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-methyl-4-ylmethyl-biphenyl-2-yl-ester als brauner Schaum erhalten.

15 MS (ISP): 472.2 (M+H)⁺

(32c) Propan-1-sulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-fluor-4-ylmethyl-biphenyl-2-yl-ester

Ausgehend von N-(3-Brom-4-fluor-phenyl)-2,2,2-trifluoracetamid (350 mg; 1,22 mmol), Bis (pinacolato)diboron (466 mg; 1,84 mmol), Kaliumacetat (360 mg; 3,67 mmol) und 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen-dichlor-palladium (II) (PdCl₂(dppf)) (54 mg; 0,07 mmol) in 20 ml Dimethylformamid, danach Propan-1-sulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester (402 mg; 0.82 mmol), Tetrakis-triphenylphosphin-palladium (85 mg; 0,07 mmol), wässriger 2M Kaliumphosphatlösung (3,7 ml; 7,4 mmol) und 20 ml Dimethylformamid werden 92 mg (24 %) Propan-1-sulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-fluor-4-ylmethyl-biphenyl-2-yl-ester als brauner Feststoff erhalten.

25 MS (ISP): 476.2 (M+H)⁺

(32d) Propan-1-sulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxy-4-ylmethyl-biphenyl-2-yl-ester

30 N-(3-Brom-6-methoxy-phenyl)-2,2,2-trifluoracetamid (894 mg; 3 mmol), Bis(pinacolato)diboron (1143 mg; 4.5 mmol), Kaliumacetat (883 mg; 9 mmol) und 1,1'-Bis(diphenylphosphino)-dichlor-palladium (II) (126 mg; 0,18 mmol) in 60 ml Dioxan werden bei 80°C 3 Stunden gerührt. Die Hälfte dieses Ansatzes wird eingeeengt, mit Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit
35 einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, abgenutscht und einegeengt.

- 120 -

Das so erhaltene Produkt wird mit Propan-1-sulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester (370 mg; 0.75 mmol), Tetrakis-triphenylphosphin-palladium (52 mg; 0.05 mmol) und wässriger 2M Natriumcarbonat-ösung (5.6 ml; 11.2 mmol) in einem 4/1 Dimethoxyethan/Ethanol-Gemisch (15 ml) behandelt. Man erhält 300 mg (82 %) Propan-1-sulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxy-4-ylmethyl-biphenyl-2-yl-ester als braunen Schaum.

MS (ISP): 488.3 (M+H)⁺

10 (32e) Propan-1-sulfonsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-fluoro-4-ylmethyl-biphenyl-2-yl-ester

N-(4-Brom-3-fluor-phenyl)-2,2,2-trifluoracetamid (858 mg; 3 mmol), Bis-(pinacolato)diboron (1143 mg; 4.5 mmol), Kaliumacetat (883 mg; 9 mmol) und (Diphenylphosphino)-dichlor-palladium (II) (126 mg; 0,18 mmol) in 60 ml Dioxan werden bei 80°C 3 Stunden gerührt. Die Hälfte dieses Ansatzes wird eingengt, mit Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, abgenutscht und einegegengt.

Das so erhaltene Produkt wird mit Propan-1-sulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester (332 mg; 0,67 mmol), Tetrakis-triphenylphosphin-palladium (47 mg; 0,04 mmol) und wässriger 2M Natriumcarbonat-lösung (5 ml; 10 mmol) in einem 4/1 Dimethoxyethan/Ethanol-Gemisch (15 ml) behandelt. Man erhält 174 mg (54 %) Propan-1-sulfonsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-fluoro-4-ylmethyl-biphenyl-2-yl-ester als braunen Schaum.

25 MS (ISP): 476.2 (M+H)⁺

(32f) Propan-1-sulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-5'-fluoro-4-ylmethyl-biphenyl-2-yl-ester

N-(5-Iod-3-fluor-phenyl)-2,2,2-trifluoracetamid (hergestellt wie in Beispiel 4t)(999 mg; 3 mmol), Bis(pinacolato)diboron (1143 mg; 4.5 mmol), Kaliumacetat (883 mg; 9 mmol) und (Diphenylphosphino)-dichlor-palladium (II) (126 mg; 0,18 mmol) in 60 ml Dioxan werden bei 80°C 3 Stunden gerührt. Die Hälfte dieses Ansatzes wird eingengt, mit Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, abgenutscht und einegegengt.

35 Das so erhaltene Produkt wird mit Propan-1-sulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester (332 mg; 0,67 mmol), Tetrakis-

triphenylphosphin-palladium (47 mg; 0.04 mmol) und wässriger 2M Natriumcarbonatlösung (5 ml; 10 mmol) in einem 4/1 Dimethoxyethan/Ethanol-Gemisch (15 ml) behandelt. Man erhält 202 mg (63 %) Propan-1-sulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-5'-fluor-4-ylmethyl-biphenyl-2-yl ester als leicht gelben
5 Schaum.

MS (ISP): 476.2 (M+H)⁺

(32g) Propan-1-sulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-dimethylaminomethyl-4-ylmethyl-biphenyl-2-yl-ester

N-(5-Brom-2- dimethylaminomethyl-4-ylmethyl-phenyl)-2,2,2-trifluor-acetamid
10 (1,16 g; 3,57 mmol), Bis(pinacolato)diboron (1360 mg; 5,35 mmol), Kaliumacetat (1050 mg; 10,7 mmol) und (Diphenylphosphino)-dichlor-palladium (II) (150 mg; 0,21 mmol) in 60 ml Dioxan werden bei 80°C 3 Stunden gerührt. Die Hälfte dieses Ansatzes wird eingeengt, mit Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung gewaschen, über
15 Magnesiumsulfat getrocknet, abgenutscht und eingeengt.

Das so erhaltene Produkt wird mit Propan-1-sulfonsäure-5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester (395 mg; 0,80 mmol), Tetrakis-triphenylphosphin-palladium (56 mg; 0.05 mmol) und wässriger 2M Natriumcarbonatlösung (6 ml; 12 mmol) in einem 4/1 Dimethoxyethan/Ethanol-Gemisch (15 ml)
20 behandelt. Man erhält 166 mg (40 %) Propan-1-sulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-5'-fluor-4-ylmethyl-biphenyl-2-yl-ester als orangen Schaum erhalten.

MS (ISP): 515.3 (M+H)⁺

Die obige Ausgangsverbindung Propan-1-sulfonsäure-5-(2,4-diaminopyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester wird wie folgt (Stufen a-b) hergestellt, vgl. Schema
25 2, (X) -> (XII) -> (XIII)

Stufe a) 5-(3-Ethoxy-5-hydroxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin

5-(3-Ethoxy-4-iod-5-methoxymethoxy-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (20 g; 46,48 mmol) wird in Methanol (900 ml) suspendiert und unter Rühren und Argonbegasung auf
30 50°C erwärmt. Die Suspension wird mit 4,5 M Salzsäure in Methanol (62 ml; 279 mmol) versetzt, wobei eine Lösung entsteht. Nach 30 Minuten wird das Reaktionsgemisch mit einem Eisbad auf 5°C abgekühlt, das pH mit NH₄OH konz. auf 10 eingestellt und am Rollverdampfer das Volumen auf ca 1/10 reduziert. Die erhaltene Suspension wird im Eisbad abgekühlt, mit Wasser (350 ml) versetzt und 30 Minuten gerührt. Anschliessend
35 wird die Suspension abgenutscht, mit Wasser gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Ausbeute: 16,74 g (93 %) 5-(3-Ethoxy-5-hydroxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin als

farblose Kristalle erhalten.

MS (ISP): 387,1 (M+H)⁺

Stufe b) Propan-1-sulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester

- 5 5-(3-Ethoxy-5-hydroxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (907 mg; 2.35 mmol) wird in Dimethylformamid (25 ml) gelöst, mit Kalium-tert-butylat (395 mg; 3.52 mmol) versetzt und bei 0°C mit n-Propansulfonylchlorid (0.395 ml; 3.52 mmol) versetzt. Anschliessend wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft und der Rückstand über Kieselgel mit Methylenchlorid /Methanol (19/1) und
10 0.5% Ammoniak chromatographiert. Die reinen Fraktionen werden vereinigt und das Lösungsmittel abgedampft.

Ausbeute: 813 mg (49 %) Propan-1-sulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester als gelbliches Wachs.

MS (ISP): 493.1 (M+H)⁺

15

Beispiel 33:

Analog Beispiel 4) werden Verbindungen der Formel VIII, Schema 2, aus den entsprechenden Verbindungen der Formel III hergestellt.

(33a) Propan-2-sulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxy-4-ylmethyl-biphenyl-2-yl-ester

- 20 N-(3-Brom-6-methoxy-phenyl)-2,2,2-trifluoracetamid (894 mg; 3 mmol), Bis-(pinacolato)diboron (1143 mg; 4,5 mmol), Kaliumacetat (883 mg; 9 mmol) und 1,1'-Bis(diphenylphosphino)-dichlor-palladium (II) (126 mg; 0,18 mmol) in 60 ml Dioxan werden bei 80°C 3 Stunden gerührt. Die Hälfte dieses Ansatzes wird eingeeengt, mit Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit
25 einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, abgenutscht und eingeeengt.

- Das so erhaltene Produkt wird mit Propan-2-sulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester (370 mg; 0,75 mmol), Tetrakis-triphenylphosphin-palladium (52 mg; 0.05 mmol), wässriger 2M Natriumcarbonatlösung
30 (5,6 ml; 11,2 mmol) in einem 4/1 Dimethoxyethan/Ethanol-Gemisch (15 ml) behandelt. Man erhält 59 mg (16 %) Propan-2-sulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxy-4-ylmethyl-biphenyl-2-yl-ester als leicht grünen Schaum.
MS (ISP): 488.3 (M+H)⁺

(33b) Propan-2-sulfonsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-fluor-4-ylmethyl-biphenyl-2-yl-ester

Ausgehend von N-(4-Brom-3-fluor-phenyl)-2,2,2-trifluoracetamid (858 mg; 3 mmol), Bis(pinacolato)diboron (1143 mg; 4.5 mmol), Kaliumacetat (883 mg; 9 mmol) und
5 (Diphenylphosphino)-dichlor-palladium (II) (126 mg; 0,18 mmol) in 60 ml Dioxan werden bei 80°C 3 Stunden gerührt. Die Hälfte dieses Ansatzes wird eingengt, mit Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, abgenutscht und eingengt.

10 Das so erhaltene Produkt wird mit Propan-2-sulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester (406 mg; 0.82 mmol), Tetrakis-triphenylphosphin-palladium (58 mg; 0.05 mmol), wässriger 2M Natriumcarbonatlösung (6.2 ml; 12.4 mmol) in einem 4/1 Dimethoxyethan/Ethanol-Gemisch (15 ml) behandelt. Man erhält 195 mg (56 %) Propan-2-sulfonsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-fluor-4-ylmethyl-biphenyl-2-yl-ester als weisse Kristalle.
15 MS (ISP): 476.2 (M+H)⁺

(33c) Propan-2-sulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-5'-fluor-4-ylmethyl-biphenyl-2-yl-ester

Ausgehend von N-(5-Iod-3-fluor-phenyl)-2,2,2-trifluoracetamid (hergestellt wie in
20 Beispiel 4t) (999 mg; 3 mmol), Bis(pinacolato)diboron (1143 mg; 4,5 mmol), Kaliumacetat (883 mg; 9 mmol) und (Diphenylphosphino)-dichlor-palladium (II) (126 mg; 0,18 mmol) in 60 ml Dioxan werden bei 80°C 3 Stunden gerührt. Die Hälfte dieses Ansatzes wird eingengt, mit Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung gewaschen, über
25 Magnesiumsulfat getrocknet, abgenutscht und eingengt.

Das so erhaltene Produkt wird mit Propan-2-sulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester (406 mg; 0,82 mmol), Tetrakis-triphenylphosphin-palladium (58 mg; 0.05 mmol), wässriger 2M Natriumcarbonatlösung (6,2 ml; 12.4 mmol) in einem 4/1 Dimethoxyethan/Ethanol-Gemisch (15 ml) behandelt.
30 Man erhält 197 mg (50 %) Propan-2-sulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-5'-fluor-4-ylmethyl-biphenyl-2-yl-ester als weissen Feststoff.
MS (ISP): 476.2 (M+H)⁺

(33d) Propan-2-sulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-morpholinmethyl-4-ylmethyl-biphenyl-2-yl-ester

35 N-(5-Brom-2-morpholinmethyl-4-ylmethyl-phenyl)-2,2,2-trifluor-acetamid (500 mg; 1,36 mmol), Bis(pinacolato)diboron (519 mg; 2,04 mmol), Kaliumacetat (401 mg; 4,09

- 124 -

mmol) und (Diphenylphosphino)-dichlor-palladium (II) (88 mg; 0,08 mmol) in 60 ml Dioxan werden bei 80°C 3 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingengt, mit Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat
5 getrocknet, abgenutscht und eingengt. Nach Umsetzung mit Propan-2-sulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester (336 mg; 0,68 mmol), Tetrakis-triphenylphosphin-palladium (94 mg; 0,08 mmol) und wässriger 2M Natriumcarbonatlösung (10 ml; 20 mmol) in einem 4/1 Dimethoxyethan/Ethanol-Gemisch (15 ml) werden 104 mg (27 %) Propan-2-sulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-
10 pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-morpholinmethyl-4-ylmethyl-biphenyl-2-yl-ester als brauner Schaum erhalten.

MS (ISP): 557.3 (M+H)⁺

(33e) Propan-2-sulfonsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-methyl-biphenyl-2-yl-ester

15 N-(4-Brom-2-methyl)-2,2,2-trifluor-acetamid (600 mg; 2.13 mmol), Bis-(pinacolato)diboron (810 mg; 3,20 mmol), Kaliumacetat (626 mg; 6,38 mmol) und (Diphenylphosphino)-dichlor-palladium (II) (89 mg; 0,13 mmol) in 60 ml Dioxan werden bei 80°C 3 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingengt, mit Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer
20 gesättigten wässrigen Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, abgenutscht und eingengt. Nach Umsetzung mit Propan-2-sulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester (524 mg; 1,06 mmol), Tetrakis-triphenylphosphin-palladium (147 mg; 0,13 mmol) und wässriger 2M Natriumcarbonatlösung (16 ml; 32 mmol) in einem 4/1 Dimethoxyethan/Ethanol-Gemisch (15 ml) werden
25 229 mg (60 %) Propan-2-sulfonsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-methyl-biphenyl-2-yl-ester als leicht braune Kristalle erhalten.

MS (ISP): 472.3 (M+H)⁺

NMR ¹H: (250 MHz, δ, TMS, DMSO): 1.13 (d; J=6.8; 6H); 1.16 (t; J=6.9; 3H); 2.04 (s; 3H); 3.03 (Sept.; J=6.8, 1H); 3.63 (s; 2H); 3.94 (q; J=6.9; 2H); 4.88 (s(br); 2H); 5.72 (s(br);
30 2H); 6.15 (s(br); 2H); 6.60 (d; J=7.6; 1H); 6.78 (d; J=8.0; 1H); 6.81 (s; 1H); 6.84 (s; 1H); 6.90 (s; 1H); 7.57 (s; 1H).

(33f) Propan-2-sulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-dimethylaminomethyl-biphenyl-2-yl-ester

N-(5-Brom-2-dimethylaminomethyl-4-ylmethyl-phenyl)-2,2,2-trifluor-acetamid
35 (1.16 g; 3.57 mmol), Bis(pinacolato)diboron (1360 mg; 5.35 mmol), Kaliumacetat (1050 mg; 10.7 mmol) und (Diphenylphosphino)-dichlor-palladium (II) (150 mg; 0,21 mmol) in

60 ml Dioxan werden bei 80°C 3 Stunden gerührt. Die Hälfte dieses Ansatzes wird eingengt, mit Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, abgenutscht und eingengt.

- 5 Das so erhaltene Produkt wird mit Propan-2-sulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester (483 mg; 0,98 mmol), Tetrakis-triphenylphosphin-palladium (68 mg; 0.06 mmol) und wässriger 2M Natriumcarbonat-lösung (7,4 ml; 14,8 mmol) in einem 4/1 Dimethoxyethan/Ethanol-Gemisch (15 ml) behandelt. Man erhält 123 mg (24 %) Propan-2-sulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-
10 pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-dimethylaminomethyl-biphenyl-2-yl-ester als weissen Schaum.

MS (ISP): 515.3 (M+H)⁺

In Analogie zu Beispiel 2a (Suzuki-Kopplung mit Boronsäure) wird hergestellt:

- 15 (33g) Propan-2-sulfonsäure 5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-phenyl-ester

- Ausgehend von Propan-2-sulfonsäure 5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester (246 mg; 0.5 mmol) und 2-Methylpyridinyl-5-boronsäure (205 mg; 1,5 mmol) werden 146 mg (64%) Propan-2-sulfonsäure 5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-phenyl-ester als leicht gelbes Pulver
20 erhalten.

MS (ISP): 458.5 (M+H)⁺

Die obige Ausgangsverbindung Propan-2-sulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester wird wie folgt hergestellt, vgl. Schema 2, (XII) -> (XIII)

- 25 5-(3-Ethoxy-5-hydroxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (siehe Beispiel 32 Stufe a)) (5,9 g; 15,28 mmol) wird in Dimethylformamid (150 ml) gelöst und mit Kalium-tert-butylat (2,57 g; 22,92 mmol) versetzt. Bei 0°C wird Propan-2-sulfonylchlorid (2,56 ml; 22,92 mmol) hinzugefügt. Anschliessend wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft und der Rückstand über Kieselgel mit
30 Methylenchlorid/Methanol (19/1) und 0.5% Ammoniak chromatographiert. Die reinen Fraktionen werden vereinigt und das Lösungsmittel abgedampft.

Ausbeute: 4,16 g (55 %) Propan-2-sulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester als oranger Feststoff.

MS (ISP): 493.1 (M+H)⁺

Beispiel 34:

In Analogie zu Beispiel 2a wird die Verbindung der Formel VIII, Schema 2, aus den entsprechenden Verbindungen der Formel XIII hergestellt.

5 (34a) Cyclopropansulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester

Ausgehend von Cyclopropansulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester (190 mg; 0,387 mmol) und 3-Amino-phenylboronsäure (87 mg; 0,564 mmol) werden 69 mg (39 %) Cyclopropansulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester als farbloses Pulver erhalten.

10 MS (ISP): 456,5 (M+H)⁺

In Analogie zu Beispiel 4 werden hergestellt:

(34b) Cyclopropansulfonsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methylamino-biphenyl-2-yl-ester

15 Ausgehend von Cyclopropansulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester (450 mg; 0,920 mmol) und N-(4-Brom-phenyl)-2,2,2-trifluor-N-methyl-acetamid (405 mg; 1,15 mmol) (erster Schritt in 11,5 ml Dimethoxyethan anstatt Dimethylformamid) werden 114 mg (16 %) Cyclopropansulfonsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methylamino-biphenyl-2-yl-ester als farbloses Pulver erhalten.

20 MS (ISP): 470,2 (M+H)⁺

(34c) Cyclopropansulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-5'-fluor-biphenyl-2-yl ester

25 Ausgehend von Cyclopropansulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester (294 mg; 0,60 mmol) und N-(5-Iod-3-fluor-phenyl)-2,2,2-trifluoracetamid (Herstellung in Beispiel 4t beschrieben) (333 mg; 1,0 mmol) (erster Schritt in 12 ml Dioxan anstatt Dimethylformamid mit Bis-triphenylphosphin-palladium-dichlorid (56 mg; 0,08 mmol) und zweiter Schritt in Dimethoxyethan (8 ml) und Ethanol (2 ml) mit Tetrakis-triphenylphosphin-palladium (69 mg; 0,06 mmol)) werden 147 mg (30%) Cyclopropansulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-5'-fluor-biphenyl-2-yl-ester als farbloses Pulver erhalten.

30 MS (ISP): 474,2 (M+H)⁺

(34d) Cyclopropansulfonsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-methyl-biphenyl-2-yl-ester

35 Ausgehend von Cyclopropansulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester (294 mg; 0,6 mmol) und N-(4-Brom-2-methyl-phenyl)-2,2,2-trifluoracetamid (282 mg; 1,0 mmol) (erster Schritt in 12 ml Dioxan anstatt

Dimethylformamid mit Bis-triphenylphosphin-palladium-dichlorid (56 mg; 0,08 mmol) und zweiter Schritt in Dimethoxyethan (8 ml) und Ethanol (2 ml) mit Tetrakis-triphenylphosphin-palladium (69 mg; 0,06 mmol)) werden 151 mg (30 %)

Cyclopropansulfonsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-methyl-biphenyl-2-yl-ester als farbloses Pulver erhalten.

MS (ISP): 470,3 (M+H)⁺

N-(4-Brom-2-methyl-phenyl)-2,2,2-trifluoracetamid wird aus 4-Brom-2-methyl-anilin hergestellt (in Analogie zu Beispiel 4l).

(34e) Cyclopropansulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-morpholin-4-ylmethyl-biphenyl-2-yl-ester

Ausgehend von Cyclopropansulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester (294 mg; 0,6 mmol) und N-(5-Brom-2-methylmorpholin-phenyl)-2,2,2-trifluor-acetamid (367 mg; 1,0 mmol) (erster Schritt in 10 ml Dioxan und zweiter Schritt in Dimethoxyethan (10 ml) und Ethanol (2 ml)) werden 262 mg (46 %) Cyclopropansulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-morpholin-4-ylmethyl-biphenyl-2-yl-ester als farbloses Pulver erhalten.

MS (ISP): 555,2 (M+H)⁺

N-(5-Brom-2-methylmorpholin-phenyl)-2,2,2-trifluor-acetamid wird aus 5-Brom-2-methylmorpholin-anilin hergestellt (in Analogie zu Beispiel 4l).

(34f) Cyclopropansulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methyl-biphenyl-2-yl-ester

Ausgehend von Cyclopropansulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester (294 mg; 0,6 mmol) und N-(5-Brom-2-methyl-phenyl)-2,2,2-trifluor-acetamid (aus 5-Brom-2-methyl-anilin in Analogie zu Beispiel 4l hergestellt) (367 mg; 1,0 mmol) (erster Schritt in 10 ml Dimethoxyethan und zweiter Schritt in Dimethoxyethan (10 ml) und Ethanol (2 ml)) werden 187 mg (38 %) Cyclopropansulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methyl-biphenyl-2-yl-ester beiges Pulver erhalten.

MS (ISP): 470,3 (M+H)⁺

Die obige Ausgangsverbindung Cyclopropansulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester wird wie folgt hergestellt, vgl. Schema 2, (XII) -> (XIII)

5-(3-Ethoxy-5-hydroxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (siehe Beispiel 32 Stufe a)) (360 mg; 0,932 mmol) wird in Dimethylformamid (30 ml) gelöst und mit Kalium-tert-butylat (125 mg; 1,12 mmol) bei Raumtemperatur versetzt. Bei 0°C wird Cyclopropansulfonylchlorid (2.56 ml; 22.92 mmol) hinzugegeben. Anschliessend wird 4 ½ Stunden bei

- 128 -

0-5°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft und der Rückstand über Kieselgel (45 g) mit Methylenchlorid /Methanol/NH₄OH konz. (1/1 Gemisch aus 19/1/0,05 und 90/10/1) chromatographiert. Die reinen Fraktionen werden vereinigt und das Lösungsmittel abgedampft.

- 5 Ausbeute: 210 mg (46 %) Cyclopropansulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester als farbloser Feststoff.

MS (ISP): 491.1 (M+H)⁺

Beispiel 35:

- 10 Analog Beispiel 4, bzw. wie in Beispiel 35(a) beschrieben, werden Verbindungen der Formel VIII, Schema 2, aus den entsprechenden Verbindungen der Formel III hergestellt.
(35a) Butan-2-sulfonsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester

- Bis(pinacolato)diboron (322 mg, 1,26 mmol), N-(4-Brom-phenyl)-2,2,2-trifluoracetamid (225 mg, 0,84 mmol), Kaliumacetat (249 mg, 0,254 mmol) und Tetrakis-
15 triphenylphosphin-palladium (59 mg, 0,051 mmol) werden in 12 ml abs. Dioxan gelöst, viermal evakuiert und mit Argon begast und anschliessend während 2 h bei 80°C gehalten. Eine HPLC-Analyse zeigt den vollständigen Umsatz des aromatischen Bromids an. Man dampft unter vermindertem Druck ein, trocknet 1 Stunde unter stark vermindertem Druck und versetzt den Rückstand mit Butan-2-sulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-
20 ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester (214 mg, 0,422 mmol), 59 mg frischem Tetrakis-triphenylphosphin-palladium, 7.5 ml Dimethoxyethan, 1,75 ml EtOH, 6 ml 2N wässrigem Na₂CO₃ und lässt 2 Stunden bei 75°C reagieren. Man kühlt ab, giesst auf Eis, extrahiert mit Ethylacetat, wäscht mit gesättigter wässriger Kochsalzlösung, trocknet über MgSO₄ und dampft zur Trockne ein. Flash-Chromatographie über SiO₂ (CH₂Cl₂/MeOH/25%
25 NH₃(19/1/0,05) liefert 114 mg der Titelverbindung als bräunlichen Schaum.

MS (ISP): 472,2 (M+H)⁺

- NMR ¹H(250 MHz, δ, TMS, DMSO): 0.79 (t, J=7, 3H), 1.01 (d, J=7, 3H), 1.17 (t, J=7, 3H),
1.27 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.93 (q, J=7, 2H), 5.08 (br s, 2H),
5.71 (br s, 2H), 6.13 (br s, 2H), 6.55 (d, J=9, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.89 (d, J=9, 2H), 6.91 (s,
30 1H), 7.58 (s, 1H).

(35b) Butan-2-sulfonsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-fluor-biphenyl-2-yl-ester

- Ausgehend von 241 mg (0,84 mmol) N-(4-Brom-2-fluor-phenyl)-2,2,2-trifluoracetamid und 214 mg (0,422 mmol) Butan-2-sulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-
35 ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester werden 85 mg der Titelverbindung als hellbraunes

Pulver erhalten.

MS (ISP): 490,3 (M+H)⁺

(35c) Butan-2-sulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-morpholin-4-ylmethyl-biphenyl-2-yl-ester

- 5 Ausgehend von 308 mg (0,84 mmol) N-(5-Brom-2-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-2,2,2-trifluor-acetamid und 214 mg (0,422 mmol) Butan-2-sulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester werden 139 mg der Titelverbindung als hellbraune Kristalle erhalten.

MS (ISP): 571,2 (M+H)⁺

- 10 (35d) Butan-2-sulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxy-biphenyl-2-yl-ester

- Ausgehend von 197 mg (0,66 mmol) N-(5-Brom-2-methoxy-phenyl)-2,2,2-trifluor-acetamid und 168 mg (0,33 mmol) Butan-2-sulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester werden 41 mg der Titelverbindung als hellbraune
15 Kristalle erhalten.

MS (ISP): 502,3 (M+H)⁺

(35e) Butan-2-sulfonsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-methyl-biphenyl-2-yl-ester

- Ausgehend von 191 mg (0,68 mmol) N-(4-Brom-2-methyl-phenyl)-2,2,2-trifluor-
20 acetamid und 173 mg (0,34 mmol) Butan-2-sulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester werden nach zweimaliger Chromatographie 53 mg der Titelverbindung als hellbrauner Schaum erhalten.

MS (ISP): 486,3 (M+H)⁺

- NMR ¹H (250 MHz, δ, TMS, DMSO): 0.77 (t, J=7, 3H), 1.00 (d, J=7, 3H), 1.16 (t, J=7, 3H),
25 1.25 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.93 (q, J=7, 2H), 4.9 (br d, 2H), 5.73 (br s, 2H), 6.15 (br s, 2H), 6.60 (d, J=9, 1H), 6.78 (d, J=9, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.58 (s, 1H).

(35f) Butan-2-sulfonsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-(2-hydroxy-ethylamino)-biphenyl-2-yl-ester

- 30 Ausgehend von 370 mg (0,87 mmol) N-(4-Brom-phenyl)-N-[2-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethyl]-2,2,2-trifluor-acetamid und 220 mg (0,43 mmol) Butan-2-sulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester werden, nach saurer Abspaltung der tert-Butyl-dimethylsilanyl-Schutzgruppe ((4,5 N HCl [MeOH])) 35 mg der Titelverbindung als farbloser Schaum erhalten.

- 35 MS (ISP): 516,3 (M+H)⁺

Das hierzu benötigte N-(4-Brom-phenyl)-N-[2-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethyl]-2,2,2-trifluor-acetamid wird wie folgt hergestellt:

- N-(4-Brom-phenyl)-2,2,2-trifluor-acetamid (1,12 g, 4,18 mmol) werden in 8,5 ml abs. Dimethylformamid vorgelegt und mit 1,2 g pulverisiertem Molekularsieb 4 A versetzt.
- 5 Man rührt 15 Min., gibt 612 mg (5,45 mmol) KOtBu zu und gibt nach weiteren 5 Min. 1,44 g (5,02 mmol) tert-Butyl-(2-iod-ethoxy)-dimethyl-silan zu. Man lässt 36 Stunden bei 70°C reagieren und kühlt ab. Abfiltrieren, Extrahieren mit Ethylacetat, Waschen mit Wasser, Trocknen über MgSO₄, Eindampfen unter vermindertem Druck, gefolgt von Flash-Chromatographie mit SiO₂ (n-Hexan/Ethylacetat 9/1) liefert 887 mg der Titelverbindung
- 10 als farbloses Öl.
MS (EI): 410, 412 (M-CH₃)⁺

Die obige Ausgangsverbindung Butan-2-sulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester wird wie folgt hergestellt, vgl. Schema 2, (XII) -> (XIII)

- 15 5-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenol (Beispiel 32 Stufe a)) (40 mg; 0,104 mmol) werden in 2,1 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst, mit 160 mg Molekularsieb 4A und 14 mg (0,125 mmol) KOtBu versetzt und während 20 Min. gerührt. Man kühlt anschliessend auf -20°C und gibt 20 mg (0,127 mmol) sec. Butyl-sulfonylchlorid zu. Nach 30 Min. erhöht man die Temperatur auf +10°C und lässt noch 2
- 20 Stunden reagieren. Man verdünnt das Reaktionsgemisch mit einer Mischung aus CH₂Cl₂/MeOH/25% NH₃(90/10/1), filtriert, dampft ein und reinigt das Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie auf SiO₂ (CH₂Cl₂/MeOH/25% NH₃(19/1/0,05). Dabei werden 27 mg der Titelverbindung als farbloses Pulver erhalten.
MS (ISP): 507,2 (M+H)⁺

25 Beispiel 36:

Analog Beispiel 4) werden Verbindungen der Formel VIII, Schema 2, aus den entsprechenden Verbindungen der Formel III hergestellt.

(36a) 2-Methyl-propan-1-sulfonsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-methyl-biphenyl-2-yl-ester

- 30 Ausgehend von 191 mg (0,68 mmol) N-(4-Brom-2-methyl-phenyl)-2,2,2-trifluor-acetamid und 173 mg (0,34 mmol) 2-Methyl-propan-1-sulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester werden nach Chromatographie und Verrühren in 5 ml Ether 109 mg der Titelverbindung als brauner Feststoff erhalten.
MS (ISP): 486,4 (M+H)⁺

(36b) 2-Methyl-propan-1-sulfonsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-fluor-biphenyl-2-yl-ester

Ausgehend von 241 mg (0,84 mmol) N-(4-Brom-2-fluor-phenyl)-2,2,2-trifluor-acetamid und 215 mg (0,42 mmol) 2-Methyl-propan-1-sulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester werden 164 mg der Titelverbindung als hellbrauner Schaum erhalten.

MS (ISP): 490,3 (M+H)⁺

(36c) 2-Methyl-propan-1-sulfonsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester

10 Ausgehend von 225 mg (0,84 mmol) N-(4-Brom-phenyl)-2,2,2-trifluor-acetamid und 214 mg (0,42 mmol) 2-Methyl-propan-1-sulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester werden nach zweimaliger Chromatographie 78 mg der Titelverbindung als brauner Schaum erhalten.

MS (ISP): 472,2 (M+H)⁺

15 (36d) 2-Methyl-propan-1-sulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxy-biphenyl-2-yl-ester

Ausgehend von 250 mg (0,84 mmol) N-(5-Brom-2-methoxy-phenyl)-2,2,2-trifluor-acetamid und 214 mg (0,42 mmol) 2-Methyl-propan-1-sulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester werden 56 mg der Titelverbindung als hellbrauner Schaum erhalten.

MS (ISP): 502,3 (M+H)⁺

(36e) 2-Methyl-propan-1-sulfonsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-(2-hydroxy-ethylamino)-biphenyl-2-yl-ester

25 Ausgehend von 397 mg (0,93 mmol) N-(4-Brom-phenyl)-N-[2-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethyl]-2,2,2-trifluor-acetamid und 220 mg (0,47 mmol) 2-Methyl-propan-1-sulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester werden nach saurer Abspaltung der tert-Butyl-dimethylsilanyl-Schutzgruppe (HCl/MeOH) 165 mg der Titelverbindung als hellbeiger Schaum erhalten.

MS (ISP): 516,3 (M+H)⁺

30 Die obige Ausgangsverbindung 2-Methyl-propan-1-sulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester wird wie folgt hergestellt:

5-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenol (579 mg, 1,5 mmol) werden in 15 ml abs. Dimethylformamid vorgelegt und mit 2,4 g pulverisiertem Molekularsieb 4A und 202 mg (1,8 mmol) KOtBu versetzt. Man rührt 10 Min. bei 35 Raumtemperatur und gibt dann bei 0°C 480 mg (3 mmol) Isobutylsulfonylchlorid zu. Nach 2 Stunden wird abfiltriert und sorgfältig mit Ethylacetat nachgewaschen. Die

vereinigten Filtrate werden unter vermindertem Druck eingedampft. Flash-Chromatographie auf SiO₂ (CH₂Cl₂/MeOH/25% NH₃(19/1/0,05)) liefert 521 mg der Titelverbindung als blass-gelbe Kristalle; MS (ISP): 507,2 (M+H)⁺

Beispiel 37:

- 5 Analog Beispiel 4 bzw. wie in Beispiel 37(a) beschrieben, werden Verbindungen der Formel VIII, Schema 2, aus den entsprechenden Verbindungen der Formel XIII hergestellt.

(37a) 2,2-Dimethyl-propan-1-sulfonsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-fluor-biphenyl-2-yl-ester

- 10 Bis-(pinacolato)diboron (318 mg, 1,25 mmol), N-(4-Brom-2-fluor-phenyl)-2,2,2-trifluor-acetamid (238 mg, 0,83 mmol), Kaliumacetat (246 mg, 0,251 mmol) und Tetrakis-triphenylphosphin-palladium (94 mg, 0,08 mmol) werden in 12 ml abs. Dioxan gelöst, viermal evakuiert und mit Argon begast und anschliessend über Nacht bei 80°C gehalten. Eine HPLC-Analyse zeigt den vollständigen Umsatz des aromatischen Bromids an. Man dampft unter vermindertem Druck ein, trocknet unter stark vermindertem Druck, versetzt
15 den Rückstand mit 2,2-Dimethyl-propan-1-sulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester (217 mg, 0,42 mmol), 58 mg frischem Tetrakis-triphenylphosphin-palladium, 7.5 ml Dimethoxyethan, 1,75 ml EtOH, 6 ml 2N wässriger Natriumcarbonatlösung, entgast nochmals und lässt über Nacht bei 75°C reagieren. Man kühlt ab, giesst auf Eis, extrahiert mit Ethylacetat, wäscht mit gesättigtem NaCl, trocknet
20 über MgSO₄ und dampft zur Trockne ein. Flash-Chromatographie auf SiO₂ (CH₂Cl₂/MeOH/25% NH₃(19/1/0,05)) liefert, nach Verrühren mit Diethylether, 69 mg der Titelverbindung als hellbraunen Schaum.

MS (ISP): 504,3 (M+H)⁺;

- 25 (37b) 2,2-Dimethyl-propan-1-sulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxy-biphenyl-2-yl-ester

- Ausgehend von 197 mg (0,66 mmol) N-(5-Brom-2-methoxy-phenyl)-2,2,2-trifluor-acetamid und 173 mg (0,33 mmol) 2,2-Dimethyl-propan-1-sulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester werden nach zweimaliger Chromatographie 46 mg der Titelverbindung als bräunlicher Feststoff erhalten.

- 30 MS (ISP): 516,3 (M+H)⁺

(37c) 2,2-Dimethyl-propan-1-sulfonsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester

- Ausgehend von 272 mg (1,01 mmol) N-(4-Brom-phenyl)-2,2,2-trifluor-acetamid und 265 mg (0,51 mmol) 2,2-Dimethyl-propan-1-sulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester werden nach zweimaliger Chromatographie 56
35

- 133 -

mg der Titelverbindung als gelblicher Schaum isoliert.

MS (ISP): 486,4 (M+H)⁺

(37d) 2,2-Dimethyl-propan-1-sulfonsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-(2-hydroxy-ethylamino)-biphenyl-2-yl-ester

- 5 Bis-(pinacolato)diboron (336 mg, 1,32 mmol), N-(4-Brom-phenyl)-N-[2-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethyl]-2,2,2-trifluor-acetamid (451 mg, 1,06 mmol), Kaliumacetat (311 mg, 3,17 mmol) und PdCl₂(dppf) (39 mg, 0,05 mmol) werden in 7 ml abs. Dimethylformamid gelöst, zweimal evakuiert, mit Argon begast und anschliessend über Nacht bei 80°C gehalten. Man versetzt mit 275 mg (0,53 mmol) 2,2-Dimethyl-propan-1-sulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester, 61 mg
10 Tetrakis-triphenylphosphin-palladium und 1,75 ml 2M K₃PO₄, entgast nochmals und lässt über Nacht bei 80°C reagieren. Man kühlt ab, giesst auf Eis, extrahiert mit Ethylacetat, wäscht mit gesättigter wässriger Kochsalzlösung, trocknet über MgSO₄ und dampft zur Trockne ein. Zweimalige Flash-Chromatographie auf SiO₂ (CH₂Cl₂/MeOH/25%
15 NH₃(19/1/0,05) liefert 152 mg Produkt, das wie folgt zum freien Alkohol gespalten wird:

- Es wird in 1 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 1 ml 4,5 M HCl (MeOH) versetzt. Nach 45 Min. wird mit 10% wässriger Natriumcarbonatlösung neutralisiert, mit Ethylacetat extrahiert, mit konz. wässriger Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingedampft. Flash-Chromatographie auf SiO₂ (CH₂Cl₂/MeOH/25% NH₃(19/1/0,05))
20 liefert, nach Verrühren mit Diethylether, 37 mg der Titelverbindung als nahezu weisse Kristalle.

MS (ISP): 530,2 (M+H)⁺;

Die obige Ausgangsverbindung Dimethyl-propan-1-sulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester wird wie folgt hergestellt:

- 25 5-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenol (1000 mg; 2,59 mmol) werden in 50 ml abs. Tetrahydrofuran vorgelegt, mit 4,0 g pulverisiertem Molekularsieb 4A und 407 mg (3,63 mmol) KOtBu versetzt und während 45 Min. gerührt. Man kühlt anschliessend auf -20°C und gibt 618 mg (3,62 mmol) 2,2-Dimethyl-propan-1-sulfonylchlorid zu. Nach 60 Min. bei -20°C, 4 Stunden bei 0°C und 12 Stunden bei +8°C
30 verdünnt man das Reaktionsgemisch mit einer Mischung aus CH₂Cl₂/MeOH/25% NH₃(90/10/1), filtriert, dampft ein und reinigt das Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie auf SiO₂ (CH₂Cl₂/MeOH/25% NH₃(19/1/0,05)). Dabei werden 552 mg der Titelverbindung als farbloses Pulver erhalten.

MS (ISP): 521,1 (M+H)⁺

- 134 -

Beispiel 38:

Analog Beispiel 2 wird die Verbindung der Formel VIII, Schema 2, worin R² Amino ist aus der entsprechenden Verbindung der Formel XIII hergestellt.

5 (38a) Cyclopropylmethan-sulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl ester

Ausgehend von Cyclopropylmethan-sulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester (250 mg; 0,5 mmol), 3-Aminophenylboronsäure (108 mg; 0,7 mmol), Tetrakis-triphenylphosphin-palladium (34 mg; 0,03 mmol) und wässriger 2M Natriumcarbonatlösung (3,7 ml; 7,4 mmol) in einem 4/1 Dimethoxyethan/
10 Ethanol-Gemisch (10 ml) werden 205 mg (88 %) Cyclopropylmethan-sulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester als gelber Schaum erhalten.

MS (ISP): 470.2 (M+H)⁺

In Analogie zu Beispiel 4 werden hergestellt:

15 (38b) Cyclopropylmethan-sulfonsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-fluor-4-ylmethyl-biphenyl-2-yl-ester

N-(4-Brom-3-fluor-phenyl)-2,2,2-trifluoracetamid (1,0 g; 3,5 mmol), Bis-(pinacolato)diboron (1332 mg; 5,2 mmol), Kaliumacetat (1030 mg; 10,5 mmol) und (Diphenylphosphino)-dichlor-palladium (II) (147 mg; 0,21 mmol) in 60 ml Dioxan
20 werden bei 80°C 3 Stunden gerührt. Die Hälfte dieses Ansatzes wird eingeeengt, mit Wasser versetzt, mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, abgenutscht und eingeeengt.

Das so erhaltene Produkt wird mit Cyclopropylmethan-sulfonsäure-5-(2,4-diamino-
25 pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester (441 mg; 0,87 mmol), Tetra-(triphenyl-phosphin)-palladium (121 mg; 0,10 mmol), wässriger 2M Natriumcarbonatlösung (13 ml; 26 mmol) in einem 4/1 Dimethoxyethan/Ethanol-Gemisch (15 ml) behandelt. Man erhält 249 mg (58 %) Cyclopropylmethan-sulfonsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-fluor-4-ylmethyl-biphenyl-2-yl-ester als
30 violetten Schaum.

MS (ISP): 488.3 (M+H)⁺

(38c) Cyclopropylmethan-sulfonsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-methyl-biphenyl-2-yl-ester

N-(4-Brom-2-methyl)-2,2,2-trifluor-acetamid (600 mg; 2,13 mmol), Bis-
35 (pinacolato)diboron (810 mg; 3,20 mmol), Kaliumacetat (626 mg; 6,38 mmol) und (Diphenylphosphino)-dichlor-palladium (II) (89 mg; 0,13 mmol) in 60 ml Dioxan werden

- 135 -

bei 80°C 3 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingeeengt, mit Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, abgenutscht und eingeeengt. Nach Umsetzung mit Cyclopropylmethan-sulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester (469 mg; 0,93 mmol), Tetrakis-triphenylphosphin-palladium (129 mg; 0.11 mmol) und wässriger 2M Natriumcarbonatlösung (14 ml; 28 mmol) in einem 4/1 Dimethoxyethan/Ethanol-Gemisch (15 ml) werden 315 mg (70 %) Cyclopropylmethan-sulfonsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-methyl-biphenyl-2-yl-ester als brauner Schaum erhalten.

MS (ISP): 484.3 (M+H)⁺

(38d) Cyclopropylmethan-sulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-morpholinmethyl-biphenyl-2-yl-ester

N-(5-Brom-2-morpholinmethyl-4-ylmethyl-phenyl)-2,2,2-trifluor-acetamid (500 mg; 1,36 mmol), Bis(pinacolato)diboron (519 mg; 2,04 mmol), Kaliumacetat (401 mg; 4,09 mmol) und (Diphenylphosphino)-dichlor-palladium (II) (88 mg; 0,08 mmol) in 60 ml Dioxan werden bei 80°C 3 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingeeengt, mit Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, abgenutscht und eingeeengt. Nach Umsetzung mit Cyclopropylmethan-sulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester (308 mg; 0,61 mmol), Tetra-(triphenyl-phosphin)-palladium (85 mg; 0.07 mmol), wässriger 2M Natriumcarbonatlösung (9 ml; 18 mmol) in einem 4/1 Dimethoxyethan/Ethanol-Gemisch (15 ml) werden 254 mg (73 %) Cyclopropylmethan-sulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-morpholinmethyl-biphenyl-2-yl-ester als weisser Schaum erhalten.

MS (ISP): 569.3 (M+H)⁺

Die obige Ausgangsverbindung Cyclopropylmethan-sulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester wird wie folgt hergestellt, vgl. Schema 2, (XII) -> (XIII)

5-(3-Ethoxy-5-hydroxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (siehe Beispiel 32 Stufe a) (250 mg; 0,67 mmol) wird in Tetrahydrofuran (6 ml) gelöst und mit Kalium-tert-butylat (109 mg; 0,97 mmol) versetzt. Bei 0°C wird Cyclopropylmethan-sulfonyl chlorid (200 mg; 1,29 mmol) hinzugegeben. Anschliessend wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft und der Rückstand über Kieselgel mit Methylenchlorid /Methanol (19/1) und 0.5% Ammoniak chromatographiert. Die reinen

- 136 -

Fraktionen werden vereinigt und das Lösungsmittel abgedampft.

Ausbeute: 185 mg (57 %) Cyclopropylmethan-sulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester als weisser Feststoff.

MS (ISP): 504 (M+H)⁺

5

Beispiel 39:

In Analogie zu Beispiel 2a wird die Verbindung der Formel VIII, Schema 2, worin R² Amino ist aus der entsprechenden Verbindung der Formel XIII hergestellt.

(39a) (2-Methoxy-2-methyl-propan)-1-sulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester

10 Ausgehend von (2-Methoxy-2-methyl-propan)-1-sulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester (250 mg; 0,5 mmol), 3-Amino-phenylboronsäure (108 mg; 0,7 mmol), Tetrakis-triphenylphosphin-palladium (34 mg; 0,03 mmol) und wässriger 2M Natriumcarbonatlösung (3.5 ml; 7.0 mmol) in einem 4/1 Dimethoxyethan/Ethanol-Gemisch (15 ml) werden 108 mg (46 %) (2-Methoxy-2-methyl-
15 propan)-1-sulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester als gelber Schaum erhalten.

MS (ISP): 502,3 (M+H)⁺

In Analogie zu Beispiel 4 werden hergestellt:

20 (39b) (2-Methoxy-2-methyl-propan)-1-sulfonsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-methyl-biphenyl-2-yl-ester

 Ausgehend von N-(4-Brom-3-methyl-phenyl)-2,2,2-trifluoracetamid (1,05 g; 3,7 mmol), Bis(pinacolato)diboron (1,42 g; 5,58 mmol), Kaliumacetat (1,09 g; 11,2 mmol) und (Diphenylphosphino)-dichlor-palladium (II) (157 mg; 0,22 mmol) in 60 ml Dioxan werden bei 80°C 3 Stunden gerührt. Die Hälfte dieses Ansatzes wird eingeeengt, mit Wasser
25 versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, abgenutscht und eingeeengt.

 Das so erhaltene Produkt wird mit (2-Methoxy-2-methyl-propan)-1-sulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester (499 mg; 0,93 mmol),
30 Tetrakis-triphenylphosphin-palladium (64 mg; 0,06 mmol) und wässriger 2M Natriumcarbonatlösung (6,9 ml; 13,8 mmol) in einem 4/1 Dimethoxyethan/Ethanol-Gemisch (15 ml) behandelt. Man erhält 243 mg (51 %) (2-Methoxy-2-methyl-propan)-1-sulfonsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-methyl-biphenyl-2-yl-ester als braunen Schaum.

35 MS (ISP): 516,3 (M+H)⁺

(39c) (2-Methoxy-2-methyl-propan)-1-sulfonsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-fluor-4-ylmethyl-biphenyl-2-yl-ester

N-(4-Brom-3-fluor-phenyl)-2,2,2-trifluoracetamid (1.0 g; 3.5 mmol), Bis(pinacolato)diboron (1332 mg; 5.2 mmol), Kaliumacetat (1030 mg; 10.5 mmol) und
5 (Diphenylphosphino)-dichlor-palladium (II) (147 mg; 0,21 mmol) in 60 ml Dioxan werden bei 80°C 3 Stunden gerührt. Die Hälfte dieses Ansatzes wird eingeeengt, mit Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, abgenutscht und eingeeengt.

10 Das so erhaltene Produkt wird mit (2-Methoxy-2-methyl-propan)-1-sulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester (320 mg; 0,60 mmol), Tetrakis-triphenylphosphin-palladium (42 mg; 0,04 mmol) und wässriger 2M Natriumcarbonatlösung (4,5 ml; 9 mmol) in einem 4/1 Dimethoxyethan/Ethanol-Gemisch (15 ml) behandelt. Man erhält 167 mg (54 %) (2-Methoxy-2-methyl-propan)-1-
15 sulfonsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-fluor-4-ylmethyl-biphenyl-2-yl-ester als weissen Schaum.

MS (ISP): 520,2 (M+H)⁺

(39d) (2-Methoxy-2-methyl-propan)-1-sulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-morpholinmethyl-biphenyl-2-yl-ester

20 N-(5-Brom-2-morpholinmethyl-4-ylmethyl-phenyl)-2,2,2-trifluor-acetamid (894 mg; 2,43 mmol), Bis (Pinacolato) diboron (927 mg; 3,65 mmol), Kaliumacetat (717 mg; 7,3 mmol) und (Diphenylphosphino)-dichlor-palladium (II) (103 mg; 0,146 mmol) in 60 ml Dioxan werden bei 80°C 3 Stunden gerührt. Die Hälfte dieses Ansatzes wird eingeeengt, mit Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen
25 werden mit einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, abgenutscht und eingeeengt.

Das so erhaltene Produkt wird mit (2-Methoxy-2-methyl-propan)-1-sulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester (326 mg; 0,61 mmol), Tetrakis-triphenylphosphin-palladium (42 mg; 0,04 mmol) und wässriger 2M
30 Natriumcarbonatlösung (4,5 ml; 9 mmol) in einem 4/1 Dimethoxyethan/Ethanol-Gemisch (15 ml) behandelt. Man erhält 158 mg (43 %) 2-Methoxy-2-methyl-propan)-1-sulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-morpholinmethyl-biphenyl-2-yl-ester als weissen Feststoff.

MS (ISP): 601,1 (M+H)⁺

- 138 -

Die obige Ausgangsverbindung (2-Methoxy-2-methyl-propan)-1-sulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester wird wie folgt hergestellt, vgl. Schema 2, (XII) -> (XIII)

- 5 5-(3-Ethoxy-5-hydroxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (siehe Beispiel 32 Stufe a) (2170 mg; 5,63 mmol) wird in Tetrahydrofuran (60 ml) gelöst und bei Raumtemperatur mit Kalium-tert-butylat (947 mg; 8,44 mmol) versetzt. Anschliessend wird auf 0°C gekühlt und 2-Methoxy-2-methyl-propan-1-sulfonylchlorid (2,1 g; 11,25 mmol) hinzugefügt. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch eingedampft und der Rückstand über Kieselgel mit Methylenchlorid /Methanol (19/1) und 0.5% Ammoniak chromatographiert . Die reinen Fraktionen werden vereinigt und das Lösungsmittel abgedampft.
- 10

Ausbeute: 1710 mg (57 %) (2-Methoxy-2-methyl-propan)-1-sulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester als beiger Feststoff.

MS (ISP): 537,1 (M+H)⁺

- 15 Das eingesetzte(2-Methoxy-2-methyl-propan)-1-sulfonylchlorid wird wie folgt hergestellt (Stufen a-b):

Stufe a) 2, 2'-Dithiobis-(1,1-dimethylethyl methyl ether)

- 1,1-Dimethyl-thiiran (1,00 g; 10,2 mmol) wird in Methanol (50 ml) gelöst, mit Dichlor-dicyan-benzochinon (2,32 g; 10,2 mmol) versetzt und 6 Stunden am Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft und der Rückstand über Kieselgel mit n-Hexan/Ethylacetat (8/2) chromatographiert. Die reinen Fraktionen werden vereinigt und das Lösungsmittel abgedampft.
- 20

Ausbeute: 870 mg (71%) 2, 2'-Dithiobis-(1,1-dimethylethyl-methylether) als gelbes Oel.

MS (EI): 238 (M)

- 25 Stufe b) (2-Methoxy-2-methyl-propan)-1-sulfonylchlorid

- 2, 2'-Dithiobis-(1,1-dimethylethyl methyl ether) (2.00 g; 8.4 mmol) wird in Aether (250 ml) gelöst, mit Iodosobenzol (10.8 g; 33.6 mmol) und mit Salzsäure (14 ml; 37%ig) bei Raumtemperatur versetzt. Nach einer Stunde wird das Reaktionsgemisch auf eine gesättigte Natriumcarbonatlösung gegossen und mit Ether zweimal extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, die Salze werden abfiltriert und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wird über Kieselgel mit n-Hexan/Ethylacetat (8/2) chromatographiert . Die reinen Fraktionen werden vereinigt und das Lösungsmittel abgedampft.
- 30

Ausbeute: 2.44 g (78 %) (2-Methoxy-2-methyl-propan)-1-sulfonylchlorid als leicht gelbe Flüssigkeit.

MS (EI): 171 (M-CH₃)

Beispiel 40:

In Analogie zu Beispiel 2 werden die Verbindung der Formel VIII, Schema 2, aus den entsprechenden Verbindungen der Formel XIII hergestellt.

5 (40a) Cyclobutan-sulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester

Ausgehend von Cyclobutan-sulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester (250 mg; 0,5 mmol), 3-Aminophenylboronsäure (115 mg; 0,7 mmol) Tetrakis-triphenylphosphin-palladium (34 mg; 0,03 mmol) und wässriger 2M Natriumcarbonatlösung (3,7 ml; 7,4 mmol) in einem 4/1 Dimethoxyethan/Ethanol-
10 Gemisch (10 ml) werden 157 mg (67 %) Cyclobutan-sulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester als gelber Schaum erhalten.
MS (ISP): 470,3 (M+H)⁺

(40b) Cyclobutan-sulfonsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-fluor-4-ylmethyl-biphenyl-2-yl-ester

15 N-(4-Brom-3-fluor-phenyl)-2,2,2-trifluoracetamid (900 mg; 3.15 mmol), Bis-(pinacolato)diboron (1198 mg; 4.7 mmol), Kaliumacetat (926 mg; 9.44 mmol) und (Diphenylphosphino)-dichloro-palladium (II) (132 mg; 0,19 mmol) in 60 ml Dioxan werden bei 80°C 3 Stunden gerührt. Die Hälfte dieses Ansatzes wird eingengt, mit Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit
20 einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, abgenutscht und eingengt.

Da so erhaltene Produkt wird mit Cyclobutan-sulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester (397 mg; 0,79 mmol), Tetrakis-triphenylphosphin-palladium (109 mg; 0,09 mmol) und wässriger 2M Natriumcarbonat-
25 lösung (12 ml; 24 mmol) in einem 4/1 Dimethoxyethan/Ethanol-Gemisch (15 ml) behandelt. Man erhält 314 mg (81,8 %) Cyclobutan-sulfonsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-fluor-4-ylmethyl-biphenyl-2-yl-ester als leicht braunen Schaum.

MS (ISP): 488,3 (M+H)⁺

30 (40c) Cyclobutan-sulfonsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-methyl-biphenyl-2-yl-ester

N-(4-Brom-2-methyl)-2,2,2-trifluor-acetamid (600 mg; 2.13 mmol), Bis(pinacolato)diboron (810 mg; 3.20 mmol), Kaliumacetat (626 mg; 6.38 mmol) und (Diphenylphosphino)-dichlor-palladium (II) (89 mg; 0,13 mmol) in 60 ml Dioxan werden bei 80°C 3
35 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingengt, mit Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer gesättigten

- 140 -

wässrigen Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, abgenutscht und eingeeengt. Nach Umsetzung mit Cyclobutan-sulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester (358 mg; 0,71 mmol), Tetrakis-triphenylphosphin-palladium (98 mg; 0,09 mmol) und wässriger 2M Natriumcarbonatlösung (10,6 ml; 21,2 mmol) in einem 4/1 Dimethoxyethan/Ethanol-Gemisch (15 ml) werden 153 mg (44,6 %) Cyclobutan-sulfonsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-methyl-biphenyl-2-yl-ester als brauner Schaum erhalten.

MS (ISP): 484,4 (M+H)⁺

NMR ¹H: (250 MHz, δ, TMS, DMSO): 1.17 (t; J=6.6; 3H); 2.05 (s; 3H); 1.65-2.16 (m; 6H); 3.62 (s; 2H); 3.65 (m, 1H); 3.94 (q; J=6.6; 2H); 4.90 (s(br); 2H); 5.72 (s(br); 2H); 6.15 (s(br); 2H); 6.61 (d; J=7.6; 1H); 6.79 (s; 1H); 6.81 (d; J=7.6; 1H); 6.83 (s; 1H); 1H); 6.91 (s; 1H); 7.57 (s; 1H).

(40d) Cyclobutan-sulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-morpholinomethyl-biphenyl-2-yl-ester

N-(5-Brom-2-morpholinmethyl-phenyl)-2,2,2-trifluor-acetamid (450 mg; 1,23 mmol), Bis(pinacolato)diboron (466 mg; 1,84 mmol), Kaliumacetat (361 mg; 3,68 mmol) und (Diphenylphosphino)-dichlor-palladium (II) (52 mg; 0,07 mmol) in 60 ml Dioxan werden bei 80°C 3 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingeeengt, mit Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, abgenutscht und eingeeengt. Nach Umsetzung mit Cyclobutan-sulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester (310 mg; 0,61 mmol), Tetrakis-triphenylphosphin-palladium (43 mg; 0,04 mmol) und wässriger 2M Natriumcarbonatlösung (4,5 ml; 9 mmol) in einem 4/1 Dimethoxyethan/Ethanol-Gemisch (15 ml) werden 259 mg (74 %) Cyclobutan-sulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-morpholinomethyl-biphenyl-2-yl-ester als weisser Schaum erhalten.

MS (ISP): 569,3 (M+H)⁺

(40e) Cyclobutan-sulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-5'-fluor-biphenyl-2-yl-ester

N-(5-Iod-3-fluor-phenyl)-2,2,2-trifluoracetamid (hergestellt wie in Beispiel 4t) (326 mg; 0,98 mmol), Bis(pinacolato)diboron (373 mg; 1,47 mmol), Kaliumacetat (288 mg; 2,94 mmol), und (Diphenylphosphino)-dichlor-palladium (II) (PdCl₂(PPh₃)₂) (41 mg; 0,06 mmol) in 60 ml Dioxan werden bei 80°C 3 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingeeengt, mit Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung gewaschen, über

- 141 -

Magnesiumsulfat getrocknet, abgenutscht und eingeengt. Nach Umsetzung mit Cyclobutan-sulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester (247 mg; 0,49 mmol), Tetrakis-triphenylphosphin-palladium (34 mg; 0,03 mmol) und wässriger 2M Natriumcarbonatlösung (3,65 ml; 7,3 mmol) in einem 4/1

- 5 Dimethoxyethan/Ethanol-Gemisch (15 ml) werden 154 mg (65 %) Cyclobutan-sulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-5'-fluor-biphenyl-2-yl-ester als weisser Schaum erhalten.

MS (ISP): 488,3 (M+H)⁺

- Die obige Ausgangsverbindung Cyclobutan-sulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenylester wird wie folgt hergestellt, vgl. Schema 2, (XII) -> (XIII)

- 5-(3-Ethoxy-5-hydroxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (siehe Beispiel 32 Stufe a) (2800 mg; 7.25 mmol) wird in Tetrahydrofuran (50 ml) gelöst, mit Kalium-tert-butylat (1220 mg; 10,8 mmol) versetzt, und auf -20°C gekühlt. Danach wird Cyclobutan-sulfonylchlorid (2,24 g; 14,5 mmol) zugegeben und anschliessend eine Stunde bei -20°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Eiswasser gegossen und mit Ethylacetat zweimal extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, die Salze werden abfiltriert und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Methylenchlorid /Methanol (19/1) und 0,5% Ammoniak chromatographiert. Die reinen
- 15 Fraktionen werden vereinigt und das Lösungsmittel abgedampft.

Ausbeute: 2180 mg (59,6 %) Cyclobutan-sulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester als gelbe Kristalle.

MS (ISP): 505,1 (M+H)⁺

Die eingesetzte Cyclobutan-sulfonylchlorid wird wie folgt hergestellt (Stufen a-b-c):

- 25 Stufe a) Cyclobutan-sulfonsäure-n-butylester

- 4-Chlor-n-butan-1-sulfonsäure-n-butylester (68,10 g; 298 mmol) wird in Tetrahydrofuran (1,5 L) gelöst und bei -70°C mit n-Butyllithium (205 ml; 1,6 M in Tetrahydrofuran; 327 mmol) innerhalb 1,5 Stunden versetzt. Nach halbstündigem Rühren bei Raumtemperatur wird Wasser (15 ml) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch eingeengt. Der Rückstand wird mit einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung verdünnt und mit Ethylacetat zweimal extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, die Salze werden abfiltriert und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wird über Kieselgel mit n-Hexan/Ethylacetat (8/2) chromatographiert. Die reinen
- 30 Fraktionen werden vereinigt und das Lösungsmittel abgedampft.

- 35 Ausbeute: 14,81 g (25,9 %) Cyclobutan-sulfonsäure-n-butylester als gelbes Oel.

MS (ISP): 136 (M-C₄H₈)⁺

- 142 -

NMR (250 MHz; J in Hz; CDCl₃) in ppm 4,21(t; J=6,5; 2H); 3,90(quint.; J=8,0; 1H); 2,54 (m; 2H); 2,34 (m; 2H); 2,02 (m; 2H); 1,68 (m; 2H); 1,4 (sext.; J=7,2; 2H); 0,95 (t; J=7,2; 3H).

Stufe b) Kalium-cyclobutan-sulfonat

- 5 Cyclobutan-sulfonsäure-n-butylester (14,81 g; 77 mmol) wird in einem 1/1 Dimethoxyethan/Wasser Gemisch (220 ml) gelöst, mit Kaliumthiocyanat (7,78 g; 80 mmol) versetzt und am Rückfluss 20 Stunden gekocht. Das Reaktionsgemisch wird auf die Hälfte eingengt. Die wässrige Phase wird abgetrennt, zweimal mit Aether gewaschen und eingedampft. Der Rückstand wird mit Ethanol (200 ml) bei -10°C verrührt und die
- 10 weissen Kristalle abgenutscht.

Ausbeute: 10,77 g (80,2 %) Kalium-cyclobutan-sulfonat als weisse Kristalle.

MS (ISN): 135,2 (M-K)

Stufe c) Cyclobutan-sulfonylchlorid

- 15 Kalium-cyclobutan-sulfonat (10,76 g; 62 mmol) wird in Methylenchlorid (50 ml) suspendiert, mit Dimethylformamid (0,5 ml) als Katalysator und mit Thionylchlorid (49,3 ml; 68 mmol) versetzt und 20 Stunden am Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wird eingengt, mit Wasser versetzt und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wird mit einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, abgenutscht und eingengt.

- 20 Ausbeute: 8,44 g (88 %) Cyclobutan-sulfonylchlorid als leicht braune Flüssigkeit.

GC-MS (ISP): 55 (M-SO₂Cl)⁺

NMR (250 MHz; J in Hz; CDCl₃) in ppm 4,43 (Quint.; J=7,7; 1H); 2,69 (m; 2H); 2,50 (m; 2H); 2,09 (m; 2H).

Beispiel 41:

- 25 Analog Beispiel 4 werden wie in Schema 2 aufgezeichnet Verbindungen der Formel XIII aus Verbindungen der Formel VIII hergestellt.

Schema 2, (XIII) -> (VIII)

(41a) Tetrahydropyran-4-sulfonsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-methyl-biphenyl-2-yl-ester

- 30 N-(4-Brom-2-methyl)-2,2,2-trifluor-acetamid (800 mg; 2.84 mmol), Bis(pinacolato) diboron (1.08 g; 4.25 mmol), Kaliumacetat (835 mg; 8.51 mmol) und (Diphenylphosphino)-dichlor-palladium (II) (119 mg; 0,17 mmol) in 60 ml Dioxan werden bei 80°C 3 Stunden gerührt. Die Hälfte dieses Ansatzes wird eingengt, mit Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer gesättigten

wässrigen Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, abgenutscht und eingeeengt.

Das so erhaltene Produkt wird mit Tetrahydropyran-4-sulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester (379 mg; 0,71 mmol), Tetrakis-
5 triphenylphosphin-palladium (49 mg; 0,04 mmol) und wässriger 2M Natriumcarbonat-lösung (5,3 ml; 10,6 mmol) in einem 4/1 Dimethoxyethan/Ethanol-Gemisch (15 ml) behandelt. Man erhält 261 mg (72 %) Tetrahydropyran-4-sulfonsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-methyl-biphenyl-2-yl-ester als braunen Schaum erhalten:

10 MS (ISP): 514,3 (M+H)⁺

(41b) Tetrahydropyran-4-sulfonsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-fluor-biphenyl-2-yl-ester

N-(4-Brom-3-fluor-phenyl)-2,2,2-trifluoracetamid (900 mg; 3,15 mmol), Bis-(pinacolato)diboron (1198 mg; 4,7 mmol), Kaliumacetat (926 mg; 9,44 mmol)
15 und(Diphenylphosphino)-dichlor-palladium (II) (132 mg; 0,19 mmol) in 60 ml Dioxan werden bei 80°C 3 Stunden gerührt. Die Hälfte dieses Ansatzes wird eingeeengt, mit Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, abgenutscht und eingeeengt.

20 Das so erhaltene Produkt wird mit Tetrahydropyran-4-sulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester (421 mg; 0,79 mmol), Tetrakis-triphenylphosphin-palladium (55 mg; 0,05 mmol) und wässriger 2M Natriumcarbonat-lösung (6 ml; 12 mmol) in einem 4/1 Dimethoxyethan/Ethanol-Gemisch (15 ml) behandelt. Man erhält 245 mg (60 %) Tetrahydropyran-4-sulfonsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-fluor-biphenyl-2-yl-ester als braunen
25 Schaum erhalten.

MS (ISP): 518,3 (M+H)⁺

In Analogie zu Beispiel 2a wird hergestellt:

(41c) Tetrahydropyran-4-sulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester

Ausgehend von Tetrahydropyran-4-sulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester (250 mg; 0,5 mmol), 3-Aminophenylboronsäure (109 mg; 0,7 mmol) Tetrakis-triphenylphosphin-palladium (34 mg; 0,03 mmol) und wässriger 2M Natriumcarbonatlösung (3,5 ml; 7,0 mmol) in einem 4/1 Dimethoxy-
35 ethan/Ethanol-Gemisch (10 ml) werden 167 mg (71 %) Tetrahydropyran-4-sulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester als weisser

Schaum erhalten.

MS (ISP): 500,3 (M+H)⁺

Die obige Ausgangsverbindung Tetrahydropyran-4-sulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester wird wie folgt hergestellt, vgl. Schema
5 2, (XII) -> (XIII)

5-(3-Ethoxy-5-hydroxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (siehe Beispiel 32 Stufe a) (2300 mg; 5,96 mmol) wird in Tetrahydrofuran (70 ml) gelöst, mit Kalium-tert-butylat (1000 mg; 8,9 mmol) versetzt und auf -20°C gekühlt. Bei dieser Temperatur wird Tetrahydropyran-4-sulfonylchlorid (2,2 g; 11,9 mmol) zugegeben und anschliessend eine
10 Stunde bei -20°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Eiswasser gegossen und mit Ethylacetat zweimal extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, die Salze werden abfiltriert und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Methylenchlorid /Methanol (19/1) und 0,5% Ammoniak chromatographiert. Die reinen Fraktionen werden vereinigt und das Lösungsmittel abgedampft.

15 Ausbeute: 1370 mg (43 %) Tetrahydropyran-4-sulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester als weisser Feststoff.

MS (ISP): 535,2 (M+H)⁺

Das eingesetzte Tetrahydropyran-4-sulfonylchlorid wird wie folgt hergestellt (Stufen a-b):

20 Stufe a) 4,4'-Dithiobis-tetrahydro-pyran

Natriumsulfid (42,2 g; 35%ig; 188,8 mmol) und Schwefel (3,33 g; 104 mmol) werden in Wasser (120 ml) suspendiert und 1,5 Stunden bei 60°C gerührt. Benzol (250 ml), gefolgt von Tetrabutylammonium bromid (0,61 g; 1,89 mmol) und 4-Brom-tetrahydropyran (7,79 g; 47,2 mmol) werden zugegeben und das Ganze bei 60°C vier Stunden gerührt. Das
25 Reaktionsgemisch wird auf Eiswasser gegossen und mit Aether zweimal extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, die Salze werden abfiltriert und das Lösungsmittel abgedampft.

Ausbeute: 2,41 g (44 %) 4,4'-Dithiobis-tetrahydropyran als gelbes Oel.

MS (ISP): 234 (M)⁺

30 Stufe b) Tetrahydropyran-4-sulfonylchlorid

4,4'-Dithiobis-tetrahydropyran (2,41 g; 10,3 mmol) wird in Aether (250 ml) gelöst, mit Iodosobenzol (13,25 g; 41,1 mmol) und mit Salzsäure (117ml; 37%ig) bei Raumtemperatur versetzt und eine Stunde gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf eine gesättigte wässrige Natriumcarbonatlösung gegossen und mit Aether zweimal extrahiert.
35 Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, die Salze werden abfiltriert und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wird über Kieselgel

- 145 -

mit n-Hexan/Ethylacetat (7/3) chromatographiert. Die reinen Fraktionen werden vereinigt und das Lösungsmittel abgedampft.

Ausbeute: 2,47 g (65 %) Tetrahydropyran-4-sulfonylchlorid als leicht gelbe Flüssigkeit.

MS (ISP): 149 (M-Cl)⁺

5

Beispiel 42:

Analog Beispiel 2 werden die Verbindungen der Formel VIII, Schema 2, aus den entsprechenden Verbindungen der Formel XIII hergestellt.

(42a) Tetrahydrofuran-2-yl-methansulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester

10

Ausgehend von Tetrahydrofuran-2-yl)-methansulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester (220 mg; 0,5 mmol), 3-Aminophenylboronsäure (98 mg; 0,63 mmol), Tetrakis-triphenylphosphin-palladium (29 mg; 0,03 mmol) und wässriger 2M Natriumcarbonatlösung (3,2 ml; 6,4 mmol) in einem 4/1 Dimethoxyethan/Ethanol-Gemisch (10 ml) werden 107 mg (52 %) Tetrahydrofuran-2-yl-methansulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester als gelber Schaum erhalten.

15

MS (ISP): 500,3 (M+H)⁺

(42b) Tetrahydrofuran-2-yl-methansulfonsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-fluor-biphenyl-2-yl-ester

20

N-(4-Brom-3-fluor-phenyl)-2,2,2-trifluoracetamid (471 mg; 1.65 mmol), Bis-(pinacolato)diboron (628 mg; 2.47 mmol), Kaliumacetat (485 mg; 4.9 mmol) und (Diphenylphosphino)-dichloro-palladium (II) (69 mg; 0,10 mmol) in 60 ml Dioxan werden bei 80°C 3 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingeeengt, mit Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, abgenutscht und eingeeengt. Nach Umsetzung mit Tetrahydrofuran-2-yl-methansulfonsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester (220 mg; 0,41 mmol), Tetrakis-triphenylphosphin-palladium (57 mg; 0,05 mmol) und wässriger 2M Natriumcarbonatlösung (4.1 ml; 8,2 mmol) in einem 4/1 Dimethoxyethan/Ethanol-Gemisch (10 ml) werden 170 mg (80 %) Tetrahydrofuran-2-yl-methansulfonsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-fluor-biphenyl-2-yl-ester als brauner Schaum erhalten.

25

30

MS (ISP): 518,3 (M+H)⁺

(42c) Tetrahydrofuran-2-yl-methansulfonsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-methyl-biphenyl-2-yl-ester

N-(4-Brom-2-methyl)-2,2,2-trifluor-acetamid (465 mg; 1.65 mmol), Bis-
(pinacolato)diboron (627 mg; 2,47 mmol), Kaliumacetat (485 mg; 4,94 mmol) und
5 (Diphenylphosphino)-dichlor-palladium (II) (69 mg; 0,10 mmol) in 60 ml Dioxan werden
bei 80°C 3 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingeeengt, mit Wasser versetzt
und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer
gesättigten wässrigen Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet,
abgenutscht und eingeeengt. Nach Umsetzung mit Tetrahydrofuran-2-yl-methansulfon-
10 säure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester (220 mg; 0,71
mmol), Tetrakis-triphenylphosphin-palladium (57 mg; 0,05 mmol) und wässriger 2M
Natriumcarbonatlösung (4,1 ml; 8,2 mmol) in 4/1 Dimethoxyethan/Ethanol (20 ml)
werden 66 mg (31%) Tetrahydrofuran-2-yl-methansulfonsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-
pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-methyl-biphenyl-2-yl-ester als brauner Schaum
15 erhalten.

MS (ISP): 514,3 (M+H)⁺

Die obige Ausgangsverbindung Tetrahydrofuran-2-yl-methansulfonsäure-5-(2,4-
diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester wird wie folgt hergestellt,
vgl. Schema 2, (XII) -> (XIII)

20 5-(3-Ethoxy-5-hydroxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (siehe Beispiel 32 Stufe
a) (3,00 g; 7,77 mmol) wird in Tetrahydrofuran (50 ml) gelöst, mit Kalium-tert-butylat
(1,31 g; 11,65 mmol) versetzt und auf -20°C gekühlt. Bei dieser Temperatur wird
Tetrahydrofuran-2-yl-methansulfonylchlorid (4,3 g; 23,3 mmol) zugegeben und eine
Stunde bei -20°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Eiswasser gegossen und mit
25 Ethylacetat zweimal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über
Natriumsulfat getrocknet, die Salze werden abfiltriert und das Lösungsmittel abgedampft.
Der Rückstand wird über Kieselgel mit Methylenchlorid /Methanol (19/1) und 0,5%
Ammoniak chromatographiert. Die reinen Fraktionen werden vereinigt und das
Lösungsmittel abgedampft.

30 Ausbeute: 1690 mg (41 %) Tetrahydrofuran-2-yl-methansulfonsäure-5-(2,4-diamino-
pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester als gelber Schaum.

MS (ISP): 535,2 (M+H)⁺

Das eingesetzte Tetrahydrofuran-2-yl-methansulfonylchlorid wird wie folgt
hergestellt (Stufen a,b):

- 147 -

Stufe a) Dithio-bis-(tetrahydrofuran-2-yl)-methan-yl

Natriumsulfid (72,9 g; 35%ig; 327 mmol) und Schwefel (5,77 g; 180 mmol) werden in Wasser (130 ml) suspendiert und 1,5 Stunden bei 60°C gerührt. Benzol (300 ml), gefolgt von Tetrabutylammonium-bromid (1,06 g; 3,27 mmol) und Tetrahydrofuran-2-yl-methyl
5 bromid (15 g; 81,8 mmol) werden hinzugefügt und das Gemisch bei 60°C vier Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Eiswasser gegossen und mit Äther zweimal extrahiert. Die organische Phase wird auf Natriumsulfat getrocknet, die Salze werden abfiltriert und das Lösungsmittel abgedampft.

Ausbeute: 10,2 g (100 %) Dithio-bis-(tetrahydrofuran-2-yl)-methan-yl als hellbraune
10 Flüssigkeit.

MS (ISP): 234 (M)⁺

Stufe b) Tetrahydrofuran-2-yl-methansulfonylchlorid

Dithiobis-(tetrahydrofuran-2-yl)-methan-yl (4,07 g; 32,6 mmol) wird in
15 Äther (300 ml) gelöst, mit Iodosobenzol (42 g; 130 mmol) und Salzsäure (55 ml; 37%ig) bei Raumtemperatur versetzt, und das Ganze eine Stunde gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf eine gesättigte Natriumcarbonatlösung gegossen und mit Äther zweimal extrahiert. Die organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, die Salze werden abfiltriert und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wird über Kieselgel
20 mit n-Hexan/Ethylacetat (7/3) chromatographiert. Die reinen Fraktionen werden vereinigt und das Lösungsmittel abgedampft.

Ausbeute: 6,76 g (56 %) Tetrahydrofuran-2-yl-methansulfonylchlorid als leicht hellbraune Flüssigkeit.

NMR (250 MHz; J in Hz; CDCl₃) in ppm: 4,58 (m; 1H); 4,02-3,75 (m; 4H); 2,25 (m; 1H);
25 1,99 (m; 2H); 1,76 (m; 1H).

Beispiel 43:

Analog Beispiel 2 (Nos. 43a, 43b, 43d) bzw. Beispiel 4 (No. 43c) werden Verbindungen der Formel IX aus den entsprechenden Verbindungen der Formel XIV hergestellt, vgl. Schema 2.

30 (43a) Dimethylsulfaminsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methylsulfanyl-biphenyl-2-yl-ester

Ausgehend von Dimethylsulfaminsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester (509 mg; 1,0 mmol) und 4-(Methylthio)phenylboronsäure (269 mg; 1,55 mmol) werden 410 mg (71%) Dimethylsulfaminsäure-4-(2,4-diamino-
35 pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methylsulfanyl-biphenyl-2-yl-ester als farbloses Pulver erhalten.

MS (ISP): 490,3 (M+H)⁺

(43b) Dimethylsulfaminsäure 4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester

Ausgehend von Dimethylsulfaminsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester (280 mg; 0.57 mmol) und Phenylboronsäure (118 mg; 0,96 mMol) werden 206 mg (82%) Dimethylsulfaminsäure 4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester als farbloses Pulver erhalten.

MS (ISP): 444,4 (M+H)⁺

(43c) Dimethylsulfaminsäure-4'-amino-3'-cyan-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester

Ausgehend von Dimethylsulfaminsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester (148 mg; 0,3 mmol) und 2-Amino-5-iod-benzonitril (143 mg; 0,59 mmol) werden 12 mg (4 %) Dimethyl-sulfaminsäure-4'-amino-3'-cyan-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester als farbloses Pulver erhalten.

MS (ISP): 484,4 (M+H)⁺

(43d) Dimethylsulfaminsäure 5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-(1H-indol-5-yl)-phenyl-ester

Ausgehend von Dimethylsulfaminsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester (470 mg; 0,95 mmol) und 5-(1H-Indolyl)-boronsäure (230 mg; 1,43 mmol) werden 373 mg (81%) Dimethylsulfaminsäure 5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-(1H-indol-5-yl)-phenyl-ester als farbloses Pulver erhalten.

MS (ISP): 483,3 (M+H)⁺

Die obige Ausgangsverbindung Dimethylsulfaminsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester wird wie folgt hergestellt, vgl. Schema 2, (XII) -> (XIII)

5-(3-Ethoxy-5-hydroxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (siehe Beispiel 32) (386 mg; 1,0 mmol) wird in Dimethylformamid (31 ml) gelöst, mit Kalium-tert-butylat (137 mg; 1,2 mmol) bei Raumtemperatur versetzt und eine Stunde gerührt. Danach wird bei 0°C mit N,N-Dimethylsulfamoylchlorid (0,129 ml; 1,2 mmol) versetzt und 3 Stunden bei 0-5°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft und der Rückstand über Kieselgel (43 g) mit Methylenchlorid /Methanol/NH₄OH konz. (19/1/0,05) chromatographiert. Die reinen Fraktionen werden vereinigt und das Lösungsmittel abgedampft. Der erhaltene Rückstand wird mit Diethylether verrührt, abgenutscht und am Hochvakuum getrocknet. Ausbeute: 229 mg (46 %) Dimethylsulfaminsäure-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-2-iod-phenyl-ester als farbloser Feststoff.

MS (ISP): 494,1 (M+H)⁺

- 149 -

Beispiel 44:N-[4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2',6'-diethoxy-biphenyl-3-yl]-methansulfonamid

Diese Verbindung wird ausgehend von 5-(3'-Amino-2,6-diethoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel (2a)) hergestellt:

5-(3'-Amino-2,6-diethoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin (228 mg; 0,6 mmol) wird in Dimethylformamid (6 ml; über Molekularsieb getrocknet) gelöst, mit Triethylamin (0,090 ml; 0,66 mmol) bei Raumtemperatur versetzt, auf 0°C abgekühlt und innerhalb 5 Minuten mit einer Lösung von Methansulfonylchlorid (0,051 ml; 0,66 mmol) in Dimethylformamid (1,0 ml) versetzt. Nach 1 Stunde bei 0-5°C wird das Reaktionsgemisch eingeeengt und der Rückstand in Wasser aufgenommen, worauf durch Zugabe von NH₄OH konz. das pH auf 10 eingestellt wird. Nach 15-minütigem Rühren wird abgenutscht, am Hochvakuum getrocknet und über Kieselgel (60 g) mit Methylenchlorid/Methanol/NH₄OH konz. (19/1/0,05) chromatographiert.

Ausbeute: 161 mg (58 %) N-[4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2',6'-diethoxy-biphenyl-3-yl]-methansulfonamid als farbloses Pulver.

MS (ISP): 458,2 (M+H)⁺

Beispiel 45:Methansulfonsäure-4'-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2',6'-diethoxy-biphenyl-4-ylester

Diese Verbindung wird ausgehend von 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2',6'-diethoxy-biphenyl-4-ol (Beispiel (2t)) in Analogie zu Beispiel 44 hergestellt:

Ausgehend von 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2',6'-diethoxy-biphenyl-4-ol (300 mg; 0,79 mmol), Kalium-tert-butylat (anstatt Triethylamin; 133 mg; 1,18 mmol) in Dimethylformamid (10 ml), und von Methansulfonylchlorid (0,080 ml; 1,03 mmol) in Dimethylformamid (5,0 ml) bei Raumtemperatur erhält man 102 mg (22 %) Methansulfonsäure-4'-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2',6'-diethoxy-biphenyl-4-ylester als farbloses Pulver.

MS (ISP): 459,4 (M+H)⁺

Beispiel 46:2-[4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2',6'-diethoxy-biphenyl-4-yloxy]-acetamid

Diese Verbindung wird ausgehend von 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2',6'-diethoxy-biphenyl-4-ol (Beispiel (2t)) hergestellt:

4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2',6'-diethoxy-biphenyl-4-ol (380 mg; 1,0 mmol) wird in Dimethylformamid (10 ml) mit Molekularsieb (0,5 g) und anschliessend Kalium-tert-butylat (180 mg; 1,6 mmol) bei Raumtemperatur versetzt. Nach 15-

- 150 -

minütigem Rühren wird 2-Bromacetamid (193 mg; 1,4 mmol) zugegeben. Nach 70 Minuten wird das Reaktionsgemisch eingeeengt und über Kieselgel (60 g) mit Methylenchlorid/Methanol/NH₄OH konz. (90/10/1) chromatographiert.

Ausbeute: 190 mg (43 %) 2-[4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2',6'-diethoxy-biphenyl-4-yloxy]-acetamid als farbloses Pulver.

MS (ISP): 438,3 (M+H)⁺

Beispiel 47:

3-{1-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-hydroxy-biphenyl-2-yloxymethyl]-cyclopropyl}-propionitril

10 Diese Verbindung wird ausgehend von (E)-3-[1-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-hydroxy-biphenyl-2-yloxymethyl]-cyclopropyl]-acrylnitril (Beispiel 8d) hergestellt:

(E)-3-[1-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-hydroxy-biphenyl-2-yloxymethyl]-cyclopropyl]-acrylnitril (Beispiel 8d) (190 mg; 0,415 mmol) wird in
15 Isopropylalkohol (20 ml) suspendiert und innerhalb ca. 10 Minuten portionenweise mit Natriumborhydrid (103 mg; 2,69 mmol) versetzt. Danach wird unter Argon während 23 Stunden am Rückfluss gekocht, auf Raumtemperatur abgekühlt und eingeeengt. Der Rückstand wird mit Wasser (27 ml) verrührt und das pH mit 1 N wässriger Salzsäure auf 2 eingestellt. Anschliessend wird das pH durch Zugabe von NH₄OH konz. auf 9 eingestellt
20 und die erhaltene Suspension eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und abgenutscht. Der Feststoff wird mit etwas Wasser gewaschen und am Hochvakuum getrocknet.
Ausbeute: 180 mg (94 %) 3-{1-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-hydroxy-biphenyl-2-yloxymethyl]-cyclopropyl}-propionitril.
MS (ISP): 460,4 (M+H)⁺

25

Beispiel 48:

5-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-hydroxy-biphenyl-2-yloxy]-4,4-dimethyl-pentannitril

Diese Verbindung wird ausgehend von (E)-5-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-hydroxy-biphenyl-2-yloxy]-4,4-dimethyl-pent-2-enitril (Beispiel 8b)) in Analogie zu Beispiel 47 hergestellt:

Ausgehend von (E)-5-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-hydroxy-biphenyl-2-yloxy]-4,4-dimethyl-pent-2-enitril (110 mg; 0,239 mmol) werden 85 mg (77 %) 5-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-hydroxy-biphenyl-2-yloxy]-4,4-dimethyl-pentannitril als hellbraunes Pulver erhalten.
35 MS (ISP): 462,3 (M+H)⁺

- 151 -

Beispiel 49:5-[3,5-Diethoxy-4-(1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-benzyl]-pyrimidin-2,4-diamin

- Eine Lösung von 5-(3,5-Diethoxy-4-chinolin-6-yl-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel (4m)) (200 mg; 0,48 mmol) in 5,5 ml MeOH wird mit Nickel(II)chlorid-hexahydrat (200 mg; 0,84 mmol) unter Argonbegasung versetzt. Natriumborhydrid (73 mg, 1,93 mmol) wird portionenweise zugegeben. Das Gemisch wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Eindampfen des Reaktionsgemisches wird der Rückstand in 20 ml 10% wässriger Salzsäure 10 Minuten verrührt. Die Lösung wird mit 25% wässriger Ammoniaklösung auf pH 10 eingestellt und dreimal mit jeweils 25 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das rohe Produkt wird über Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol (19/1) chromatographiert. Man erhält 125 mg (62%) 5-[3,5-Diethoxy-4-(1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-benzyl]-pyrimidin-2,4-diamin als farbloses Pulver.
- MS (ISP): 420,3 (M+H)⁺.

Beispiel 50:5-[2,6-Diethoxy-3'-(2-methoxy-ethoxy)-biphenyl-4-ylmethyl]-pyrimidin-2,4-diamin

Diese Verbindung wird ausgehend von 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2',6'-diethoxy-biphenyl-3-ol (Beispiel (5d)) hergestellt:

- 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2',6'-diethoxy-biphenyl-3-ol (200 mg; 0,526 mmol) wird in Dimethylformamid (5 ml; über Molekularsieb getrocknet) suspendiert und bei Raumtemperatur mit Kalium-tert-butylat (83 mg; 0,736 mmol) versetzt. Die entstandene Lösung wird innerhalb 35 Minuten mit 2-Bromethyl-methylether (0,059 ml; 0,63 mmol) in Dimethylformamid (5 ml; über Molekularsieb getrocknet) versetzt. Nach 12-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch eingeeengt, nacheinander mit Wasser (zweimal) und Diethylether verrührt, abgenutscht und am Hochvakuum getrocknet.
- Ausbeute: 180 mg (78 %) 5-[2,6-Diethoxy-3'-(2-methoxy-ethoxy)-biphenyl-4-ylmethyl]-pyrimidin-2,4-diamin als leicht beiges Pulver.
- MS (ISP): 439,4 (M+H)⁺

Beispiel 51:5-(3'-Amino-2,6-di-n-propoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin

Wird in Analogie zu Beispiel (2a) (Suzuki-Kopplung mit Boronsäure) hergestellt:

- Ausgehend von 5-(4-Iod-3,5-di-n-propoxy-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (200 mg; 0,45 mmol) und 3-Aminophenyl-boronsäure (175 mg; 1,13 mmol) werden 110 mg (60 %) 5-(3'-Amino-2,6-di-n-propoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin als farbloses

Pulver erhalten.

MS (ISP): 408,4 (M+H)⁺

Die obige Ausgangsverbindung, 5-(4-Iod-3,5-di-n-propoxy-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin wird durch folgende Sequenz (Stufen a)-f)) hergestellt:

5 Stufe a) 4-Iod-3,5-di-n-propoxy-benzoesäure-methylester

3,5-Dihydroxy-4-iod-benzoesäure-methylester (Beispiel 1, Stufe b) (5 g; 17 mmol) wird in Dimethylformamid (125 ml) gelöst und mit Kalium-tert-butylat (3,81 g; 34 mmol) bei Raumtemperatur versetzt. Nach einstündigem Rühren wird n-Propylbromid (5,0 g; 40 mmol) in Dimethylformamid (5 ml) innerhalb einer Stunde zugetropft. Das
10 Reaktionsgemisch wird anschliessend auf 40°C erwärmt und 48 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur abgekühlt, das Lösungsmittel eingedampft, der Rückstand mit Wasser und 1 N wässriger Salzsäure versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen werden mit einer wässrigen gesättigten Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und
15 eingeengt.

Ausbeute: 4,2 g (68 %) 4-Iod-3,5-dipropoxy-benzoesäure-methylester als gelbes Pulver.
MS: 378 (M)

Stufe b) (4-Iod-3,5-di-n-propoxy-phenyl)-methanol

Wird analog Beispiel 6, Stufe c) hergestellt:

20 Ausgehend von 4-Iod-3,5-di-n-propoxy-benzoesäure-methylester (4,2 g; 11 mmol) werden nach Kristallisation aus n-Hexan, 3,8 g (99 %) (4-Iod-3,5-di-n-propoxy-phenyl)-methanol als farbloses Pulver erhalten.

MS: 350 (M)

Stufe c) 4-Iod-3,5-di-n-propoxy-benzaldehyd

25 Wird analog Beispiel 6, Stufe d) hergestellt:

Ausgehend von (4-Iod-3,5-di-n-propoxy-phenyl)-methanol (3,8 g; 11 mmol) werden 3,36 g (87 %) 4-Iod-3,5-di-n-propoxy-benzaldehyd als farbloses Pulver erhalten.

MS: 348 (M)

Stufe d) (E/Z)- 2-(4-Iod-3,5-di-n-propoxy-benzyl)-3-phenylamino-acrylnitril

30 Wird Analog Beispiel 6, Stufe e) hergestellt:

Ausgehend von 4-Iod-3,5-di-n-propoxy-benzaldehyd (3,36 g; 9,6 mmol) werden nach Chromatographie über Kieselgel mit Ethylacetat/n-Hexan 7/3; 3,0 g (65 %) (E/Z)- 2-(4-Iod-3,5-di-n-propoxy-benzyl)-3-phenylamino-acrylnitril als braunes sehr viskoses Öl erhalten.

35 MS (ISP); 477,2 (M+H)⁺

- 153 -

Stufe e) 5-(4-Iod-3,5-di-n-propoxy-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin

Wird analog zu Beispiel 6, Stufe f) hergestellt:

Ausgehend von (E/Z)- 2-(4-Iod-3,5-di-n-propoxy-benzyl)-3-phenylamino-acrylnitril (3,0 g; 6,2 mmol) werden nach Chromatographie über Kieselgel mit
5 Methylenchlorid/Methanol/NH₄OH konz. (90/10/1) 1,8 g (65 %) 5-(4-Iod-3,5-di-n-propoxy-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin als beiges Pulver erhalten.

MS (ISP): 443,2 (M+H)⁺

Beispiel 52:

4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2',6'-dipropoxy-biphenyl-3-ol

10 Wird in Analogie zu Beispiel (2a) (Methode A Suzuki-Kopplung mit Boronsäure) hergestellt:

Ausgehend von 5-(4-Iod-3,5-di-n-propoxy-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (100 mg; 0,22 mmol) und 3-Hydroxyphenyl-boronsäure (78 mg; 0,56 mmol) werden 153 mg (73 %) 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2',6'-dipropoxy-biphenyl-3-ol als farbloses Pulver
15 erhalten.

MS (ISP): 409,3 (M+H)⁺

Die obige Ausgangsverbindung, 5-(4-Iod-3,5-dipropoxy-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin wird wie in Beispiel 51 beschrieben hergestellt.

Beispiel 53

20 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-2'-n-propoxy-biphenyl-3-ol

Wird in Analogie zu Beispiel (7a) hergestellt:

Ausgehend 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-2'-hydroxy-biphenyl-3-yl -acetat (300 mg; 0,76 mmol) und 1-Brom-n-propan (0,07 ml; 0,912 mmol) werden nach Behandlung mit wässriger gesättigter Natriumbicarbonatlösung (2 ml) und Methanol
25 (5 ml) 2 Stunden bei Raumtemperatur 70 mg (23 %) 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-2'-propoxy-biphenyl-3-ol als farbloses Pulver erhalten.

MS (ISP): 395,3 (M+H)⁺

Die obige Ausgangsverbindung, 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-2'-hydroxy-biphenyl-3-yl -acetat, wird durch folgende Sequenz (Stufen a)-c)) hergestellt:

30 Stufe a) 2'-Benzyloxy-4'-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-biphenyl-3-ol

Wird in Analogie zu Beispiel 2a (Suzuki-Kopplung mit Boronsäure) hergestellt:

Ausgehend von 5-(3-Benzyloxy-5-ethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 6) (3,4 g; 7,12 mmol) und 3-Hydroxyphenyl-boronsäure (1,97 g; 14,3 mmol) werden 2,34 g (74 %) 2'-Benzyloxy-4'-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-

- 154 -

biphenyl-3-ol als farbloses Pulver erhalten.

MS (ISP): 443,3 (M+H)⁺

Stufe b) 2'-Benzyloxy-4'-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-biphenyl-3-yl-acetat

- 5 2'-Benzyloxy-4'-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-biphenyl-3-ol (1,9 g; 4,3 mmol) in Dimethylformamid (40 ml) wird bei 0-5°C mit Kalium-tert-butylat (602 mg; 5,36 mmol) in Dimethylformamid (40 ml) versetzt. Nach 15-minütigem Rühren bei dieser Temperatur wird Acetanhydrid (0,406 ml; 4,3 mmol) zugegeben. Nach 3 Stunden bei 0-5°C werden erneut Kalium-tert-butylat (60 mg; 0,53 mmol) und danach Acetanhydrid
10 (0,08 ml; 0,85 mmol) hinzugefügt und 16 Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingengt, der Rückstand mit Wasser verrührt und abgenutscht. Das Rohprodukt wird aus Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute: 1,57 g (75 %) 2'-Benzyloxy-4'-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-biphenyl-3-yl-acetat als farbloses Pulver.

- 15 MS (ISP): 485,3 (M+H)⁺

Stufe c) 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-2'-hydroxy-biphenyl-3-yl-acetat

- 2'-Benzyloxy-4'-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-biphenyl-3-yl-acetat (1,5 g; 3,09 mmol) wird in Essigsäure konz. (45 ml) und Ethanol (15 ml) über Pd/C 10%
20 (380 mg) 2 Stunden hydriert. Der Katalysator wird abgenutscht, mit Ethanol nachgewaschen und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wird mit Wasser verrührt und das pH durch Zugabe wässriger gesättigter Natriumbicarbonatlösung auf 7 eingestellt. Die entstandene Suspension wird abgenutscht und am Hochvakuum getrocknet.

- 25 Ausbeute: 1,05 g (86 %) 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-2'-hydroxy-biphenyl-3-yl-acetat als farbloses Pulver.

MS (ISP): 495,2 (M+H)⁺

Beispiel 54

2'-Cyclopropylmethoxy-4'-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-biphenyl-3-ol

- 30 Wird in Analogie zu Beispiel 55 hergestellt:

Ausgehend von 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-2'-hydroxy-biphenyl-3-yl-acetat (300 mg; 0,76 mmol) und Brommethyl-cyclopropan (123 mg; 0,91 mmol) werden 101 mg (31 %) 2'-Cyclopropylmethoxy-4'-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-biphenyl-3-ol als farbloses Pulver erhalten.

- 35 MS (ISP): 407,3 (M+H)⁺

- 155 -

Die obige Ausgangsverbindung, 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-2'-hydroxy-biphenyl-3-yl-acetat wird wie in Beispiel 53 beschrieben hergestellt.

Beispiel 55

5 2-[2'-Cyclopropylmethoxy-4'-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-biphenyl-4-yloxy]-ethanol

Wird in Analogie zu Beispiel 46 hergestellt:

Ausgehend von 2'-Cyclopropylmethoxy-4'-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-biphenyl-4-ol (Beispiel 8h) (406 mg; 1 mmol) und 2-(2-Chlorethoxy)-tetrahydro-2H-pyran (0,47 ml; 3,2 mmol) werden nach saurer Abspaltung der Schutzgruppe (HCl 3 N in Methanol bei Raumtemperatur) 95 mg (21 %) 2-[2'-Cyclopropylmethoxy-4'-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-biphenyl-4-yloxy]-ethanol als leicht gelbes Pulver erhalten.

MS (ISP): 451,3 (M+H)⁺

Beispiel 56

15 5-[2-Cyclopropylmethoxy-6-ethoxy-4'-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-biphenyl-4-ylmethyl]-pyrimidin-2,4-diamin

Wird in Analogie zu Beispiel 46 hergestellt:

Ausgehend von 2'-Cyclopropylmethoxy-4'-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-biphenyl-4-ol (Beispiel 8h) (300 mg; 0,74 mmol) und 4-(2-Chlorethyl)-morpholin-hydrochlorid (170 mg; 0,89 mmol) erhält man 129 mg (25 %) 5-[2-Cyclopropylmethoxy-6-ethoxy-4'-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-biphenyl-4-ylmethyl]-pyrimidin-2,4-diamin als farblores Pulver.

MS (ISP): 520,3 (M+H)⁺

Beispiel 57

25 Methansulfonsäure-2'-cyclopropylmethoxy-4'-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-biphenyl-4-yl-ester

Wird in Analogie zu Beispiel 45 hergestellt:

Ausgehend von 2'-Cyclopropylmethoxy-4'-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-biphenyl-4-ol (Beispiel 8h) (300 mg; 0,74 mmol) und Methansulfonylchlorid (0,063 ml; 0,81 mmol) werden 152 mg (42 %) Methansulfonsäure-2'-cyclopropylmethoxy-4'-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-biphenyl-4-yl-ester als farblores Pulver erhalten.

MS (ISP): 485,2 (M+H)⁺

- 156 -

Beispiel 58

4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-2'-(propan-2-sulfonyloxy)-biphenyl-4-yl-acetat

Wird in Analogie zu Beispiel 45 hergestellt:

- 5 Ausgehend von Propan-2-sulfonsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-hydroxy-biphenyl-2-yl-ester (Beispiel 15c) (137 mg; 0,30 mmol), Kalium-tert-butylat (42 mg; 0,37 mmol) und Acetanhydrid (0,028 ml; 0,30 mmol) in Dimethylformamid (3,5 ml) bei 0-5°C (15 Minuten) und anschliessend Raumtemperatur (3 Stunden) werden 39 mg (27 %) 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-2'-(propan-2-sulfonyloxy)-biphenyl-4-yl-acetat als farbloses Pulver erhalten.
- 10 MS (ISP): 501,3 (M+H)⁺

Beispiel 59

[2'-Cyclopropylmethoxy-4'-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-biphenyl-4-yloxy]-acetonitril

- 15 Wird in Analogie zu Beispiel 46 hergestellt:

- Ausgehend von 2'-Cyclopropylmethoxy-4'-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-biphenyl-4-ol (Beispiel 8h) (203 mg; 0,5 mmol) und Bromacetonitril (0,06 ml; 0,9 mmol) werden 85 mg (38 %) [2'-Cyclopropylmethoxy-4'-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-biphenyl-4-yloxy]-acetonitril als beiges Pulver erhalten.
- 20 MS (ISP): 446,3 (M+H)⁺

Beispiel 60

Dimethylsulfaminsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methansulfonyl-biphenyl-2-yl-ester

Wird in Analogie zu Beispiel 2b hergestellt:

- 25 Ausgehend von Dimethylsulfaminsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methansulfonyl-biphenyl-2-yl-ester (Beispiel 43a) (342 mg; 0,7 mmol) und m-Chlorperbenzoesäure (403 mg; 2,12 mmol) werden 340 mg (84 %) Dimethylsulfaminsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methansulfonyl-biphenyl-2-yl-ester als beiges Pulver erhalten.
- 30 MS (ISP): 522,1 (M+H)⁺

Beispiel 61

(61a) 2-Methyl-propan-1-sulfonsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-biphenyl-2-yl-ester

- 2-Methyl-propan-1-sulfonsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-hydroxy-biphenyl-2-yl ester (Beispiel 15f) (85 mg, 0,18 mmol) werden in 2 ml
- 35

- 157 -

- absolutem Dimethylformamid vorgelegt, mit 280 mg pulverisiertem Molekularsieb (4A) und 37 mg (0,32 mmol) Kalium-tert-butylat versetzt und 10 Min. gerührt. Man kühlt anschliessend auf 0°C und gibt 93 mg (0,32 mmol) tert-Butyl-(2-iod-ethoxy)-dimethylsilan zu. Nach 10 Min. bei 0°C und 1 h bei Raumtemperatur verdünnt man das
- 5 Reaktionsgemisch mit einer Mischung aus CH₂Cl₂/MeOH/25% NH₃(90/10/1), filtriert, dampft ein und reinigt das Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie auf SiO₂ (CH₂Cl₂/MeOH/25% NH₃(19/1/0,05). Dabei werden 66 mg des Silylethers obiger Verbindung als farbloses Öl erhalten, der wie folgt hydrolysiert wird:

- Man löst ihn in 1,2 ml Tetrahydrofuran und gibt 1,2 ml 3N HCl in Methanol zu.
- 10 Nach 15 Min. wird mit 10% Natriumcarbonatlösung neutralisiert, mit Ethylacetat extrahiert, mit konzentrierter wässriger Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Verrühren in Diethylether liefert 42 mg der Titelverbindung als weissen Feststoff.

MS (ISP): 517,4 (M+H)⁺

- 15 In Analogie hierzu wird hergestellt:

(61b) Butan-2-sulfonsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-(2-hydroxy-ethoxy)-biphenyl-2-yl-ester

- Ausgehend von 105 mg (0,22 mmol) 2-Methyl-propan-1-sulfonsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-hydroxy-biphenyl-2-yl ester und 115 mg
- 20 (0,40 mmol) tert-Butyl-(2-iod-ethoxy)-dimethyl-silan werden nach saurer Abspaltung der Silyl-Schutzgruppe 56 mg der Titelverbindung als farbloser Schaum erhalten.

MS (ISP): 517,3 (M+H)⁺

Beispiel 62

- 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2'-dimethylsulfamoyloxy-6'-ethoxy-biphenyl-4-
- 25 yl-acetat

Wird in Analogie zu Beispiel 45 hergestellt:

- Ausgehend von Dimethylsulfaminsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-hydroxy-biphenyl-2-yl-ester (Beispiel 20a) (250 mg; 0,54 mmol), Kalium-tert-butylat (91 mg; 0,81 mmol) und Acetanhydrid (0,061 ml; 0,65 mmol) in
- 30 Dimethylformamid (6 ml) bei 0-5°C (30 Minuten) und anschliessend Raumtemperatur (65 Stunden) werden 133 mg (49 %) als farbloses Pulver erhalten.

MS (ISP): 502,2 (M+H)⁺

- 158 -

Beispiel 632-Methyl-propan-1-sulfonsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-(2-methoxy-ethoxy)-biphenyl-2-yl-ester

2-Methyl-propan-1-sulfonsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-hydroxy-biphenyl-2-yl-ester (100 mg, 0,21 mmol) werden in 2,1 ml abs. Dimethylformamid vorgelegt, mit 320 mg pulverisiertem Molekularsieb 4A und nach 15 Min. mit 43 mg (0,38 mmol) Kalium-tert-butylat versetzt und während weiteren 5 Minuten gerührt. Man kühlt anschliessend auf 0°C und gibt dann 55 mg (0,30 mmol) 1-Iod-2-methoxyethan zu. Nach 1,5 h bei 0°C verdünnt man das Reaktionsgemisch mit einer Mischung aus CH₂Cl₂/MeOH/25% NH₃(90/10/1), filtriert, dampft ein und reinigt das Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie auf SiO₂ (CH₂Cl₂/MeOH/25% NH₃(19/1/0,05)). Dabei werden 70 mg der Titelverbindung als farbloser Schaum erhalten.
MS (ISP): 531,3 (M+H)⁺

Beispiel 64

Herstellung von Verbindungen der Formel VIII, Schema 2, aus den entsprechenden Verbindungen der Formel VI.

(64a) Methansulfonsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-fluor-4'-morpholin-4-ylmethyl-biphenyl-2-yl-ester

4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-fluor-4'-morpholin-4-ylmethyl-biphenyl-2-ol (250 mg, 0,55 mmol) wird in 11 ml Tetrahydrofuran suspendiert, mit 0,5 g pulverisiertem Molekularsieb versetzt und 15 Min. bei Raumtemperatur verrührt. Kalium-tert-Butylat (93 mg; 0,83 mmol) wird zugegeben und die Suspension nochmals 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird die beige Suspension auf -20°C abgekühlt und mit Methansulfonylchlorid (126 mg; 1,1 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 4 Stunden bei 0°C gerührt und anschliessend eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Methylenchlorid/MeOH (99:1) chromatographiert. Man erhält 99 mg (33%) Methansulfonsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-fluor-4'-morpholin-4-ylmethyl-biphenyl-2-yl-ester als leicht gelbes Pulver.
MS (ISP): 523,3 (M+H)⁺.

(64b) Dimethylsulfaminsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-fluor-4'-morpholin-4-ylmethyl-biphenyl-2-yl-ester, Schema 2, (VI) -> (IX)

4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-fluor-4'-morpholin-4-ylmethyl-biphenyl-2-ol (250 mg, 0,55 mMol) werden in 11 ml Tetrahydrofuran suspendiert, mit 0,5 g pulverisiertem Molekularsieb versetzt und 15 Minuten bei Raumtemperatur verrührt. Kalium-tert-Butylat (93 mg; 0,83 mmol) wird zugegeben und die Suspension nochmals 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird die beige Suspension auf -20°C

- 159 -

abgekühlt und mit N,N-Dimethylsulfamoylchlorid (158 mg; 1,1 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 4 Stunden bei 0°C und 2 Stunden bei 10°C gerührt und anschliessend eingeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Methylenchlorid/MeOH (99:1) chromatographiert. Man erhält 151 mg (49%) Dimethylsulfaminsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-fluor-4'-morpholin-4-ylmethyl-biphenyl-2-yl-ester als leichtgelbes Pulver.

MS (ISP): 561,3 (M+H)⁺.

Die obige Ausgangsverbindung 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-fluor-4'-morpholin-4-ylmethyl-biphenyl-2-ol wird durch folgende Sequenz (Stufen a)-c)) hergestellt:

Stufe a) 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-3-fluor-2'-methoxymethoxy-biphenyl-4-carbaldehyd

In Analogie zu Beispiel (4a) erhält man ausgehend von 4-Brom-2-fluor-benzaldehyd (1,015 g; 5 mmol), Bis(pinacolato)diboron (1,395 g; 5,5 mmol), Kaliumacetat (1,08 g; 11 mmol), Bis(Triphenylphosphin) palladium (II)dichlorid (150 mg; 0,21 mmol) und von 5-(3-Ethoxy-4-iod-5-methoxymethoxy-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 25) (1,075 g; 2,5 mmol) 980 mg (92 %) 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-3-fluor-2'-methoxymethoxy-biphenyl-4-carbaldehyd als hellgelbes Pulver.

MS (ISP): 427,4 (M+H)⁺.

Stufe b) 5-(6-Ethoxy-3'-fluor-2-methoxymethoxy-4'-morpholin-4-ylmethyl-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin

In Analogie zu Beispiel (4v) erhält man aus 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-3-fluor-2'-methoxymethoxy-biphenyl-4-carbaldehyd (900 mg; 2,11 mmol) und Morpholin (1,1 g; 12,6 mMol) 699 mg (66%) 5-(6-Ethoxy-3'-fluor-2-methoxymethoxy-4'-morpholin-4-ylmethyl-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin als leicht gelbes Pulver.

MS (ISP): 498,4 (M+H)⁺.

Stufe c) 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-fluor-4'-morpholin-4-ylmethyl-biphenyl-2-ol

Eine Lösung von 5-(6-Ethoxy-3'-fluor-2-methoxymethoxy-4'-morpholin-4-ylmethyl-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin (120 mg; 0,24 mmol) in 20 ml Methanol wird auf 50°C erwärmt und anschliessend mit 2,7 ml 4,5 M Salzsäure in Methanol versetzt und 1 Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Die hellgelbe Lösung wird auf 0°C abgekühlt, mit 25% wässriger Ammoniak Lösung auf pH 10 eingestellt und auf ein Volumen von 2 ml eingeengt. Der Rückstand wird mit 20 ml Wasser versetzt und dreimal mit jeweils 50 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden

- 160 -

über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Man erhält 57 mg (52%) von 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-fluor-4'-morpholin-4-ylmethyl-biphenyl-2-ol als farbloses Pulver.

MS (ISP): 454,5 (M+H)⁺.

5

Beispiel 65

Dimethylsulfaminsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-morpholin-4-ylmethyl-biphenyl-2-yl-ester

In Analogie zu Beispiel (64b) erhält man ausgehend von 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-morpholin-4-ylmethyl-biphenyl-2-ol (290 mg; 0,67 mmol) und
10 N,N-Dimethylsulfamoylchlorid (191 mg; 1,33 mmol) 282 mg (78%) Dimethylsulfaminsäure 4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-morpholin-4-ylmethyl-biphenyl-2-yl-ester als gelber Schaum.

MS (ISP): 543,3 (M+H)⁺.

Die obige Ausgangsverbindung 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-
15 morpholin-4-ylmethyl-biphenyl-2-ol wird durch folgende Sequenz (Stufen a)-c)) hergestellt:

Stufe a) 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-2'-methoxymethoxy-biphenyl-4-carbaldehyd

In Analogie zu Beispiel (2ag) ausgehend von 1,075 g (2,5 mmol) 5-(3-Ethoxy-4-iod-
20 5-methoxymethoxy-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 25) und 4-Formylphenylboronsäure (562 mg; 3,75 mmol) werden 956 mg (93 %) 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-2'-methoxymethoxy-biphenyl-4-carbaldehyd als beiger Schaum erhalten.

MS (ISP): 409,4 (M+H)⁺.

25 Stufe b) 5-(6-Ethoxy-2-methoxymethoxy-4'-morpholin-4-ylmethyl-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin

In Analogie zu Beispiel (4v) erhält man aus 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-2'-methoxymethoxy-biphenyl-4-carbaldehyd (950 mg; 2,33 mmol) und Morpholin (1,21 g; 13,95 mmol) 746 mg (67%) 5-(6-Ethoxy-2-methoxymethoxy-4'-
30 morpholin-4-ylmethyl-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin als weisses Pulver.
MS (ISP): 480,4 (M+H)⁺.

Stufe c) 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-morpholin-4-ylmethyl-biphenyl-2-ol

In Analogie zu Beispiel (64b) (Herstellung der Ausgangsverbindung, Stufe c)) erhält
35 man aus 5-(6-Ethoxy-2-methoxymethoxy-4'-morpholin-4-ylmethyl-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin (0,74g; 1,54 mmol) und Salzsäure in Methanol 0,587 g (87%) 4-

- 161 -

(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-morpholin-4-ylmethyl-biphenyl-2-ol
als weisses Pulver.

MS (ISP): 436,5 (M+H)⁺.

Beispiel 66

- 5 Dimethylsulfaminsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-[[N-(2-fluor-ethyl)-N-methyl-amino]-methyl]-biphenyl-2-yl-ester, vgl. Schema 2, (X) -> (XI) -> (VI) -> (IX).

In Analogie zu Beispiel (64b) erhält man ausgehend von 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-[[N-(2-fluor-ethyl)-N-methyl-amino]-methyl]-biphenyl-2-ol
10 (150 mg; 0,35 mmol) und N,N-Dimethylsulfamoylchlorid (101 mg; 0,71 mmol) 44 mg (23%) Dimethylsulfaminsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-[[N-(2-fluor-ethyl)-N-methyl-amino]-methyl]-biphenyl-2-yl-ester als gelben Schaum.
MS (ISP): 533,3 (M+H)⁺.

Die obige Ausgangsverbindung 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-
15 [[N-(2-fluor-ethyl)-N-methyl-amino]-methyl]-biphenyl-2-ol wird durch folgende Sequenz (Stufen a)-c)) hergestellt:

Stufe a) 5-{6-Ethoxy-4'-[(2-fluor-ethylamino)-methyl]-2-methoxymethoxy-biphenyl-4-ylmethyl}-pyrimidin-2,4-diamin

In Analogie zu Beispiel (4v) erhält man aus 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-
20 6'-ethoxy-2'-methoxymethoxy-biphenyl-4-carbaldehyd (Beispiel 65, Stufe a)) (1 g; 2,45 mmol) und 2-Fluorethylamin-hydrochlorid (1,46 g; 14,69 mmol) 1,059 g (95%) 5-{6-Ethoxy-4'-[(2-fluor-ethylamino)-methyl]-2-methoxymethoxy-biphenyl-4-ylmethyl}-pyrimidin-2,4-diamin als weisses Pulver.
MS (ISP): 456,4 (M+H)⁺.

25 Stufe b) 5-(6-Ethoxy-4'-[[N-(2-fluor-ethyl)-N-methyl-amino]-methyl]-2-methoxymethoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin

In Analogie zu Beispiel (4ad) erhält man aus 5-{6-Ethoxy-4'-[(2-fluor-ethylamino)-methyl]-2-methoxymethoxy-biphenyl-4-ylmethyl}-pyrimidin-2,4-diamin (0,835g; 1,83 mmol) und 0,61 ml 35% wässrigem Formaldehyd durch Reduktion mit Natriumborhydrid
30 (138 mg; 3,67 mmol) 0,422g (49%) 5-(6-Ethoxy-4'-[[N-(2-fluor-ethyl)-N-methyl-amino]-methyl]-2-methoxymethoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin als weissen Schaum.
MS (ISP): 470,4(M+H)⁺.

- 162 -

Stufe c) 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-{[N-(2-fluor-ethyl)-N-methyl-amino]-methyl}-biphenyl-2-ol

In Analogie zu Beispiel (64b) (Herstellung der Ausgangsverbindung, Stufe c)) erhält man aus 5-(6-Ethoxy-4'-{[N-(2-fluor-ethyl)-N-methyl-amino]-methyl}-2-methoxy-methoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin (0,46g; 0,98 mmol) und Salzsäure in Methanol 305 mg (73%) 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-{[N-(2-fluor-ethyl)-N-methyl-amino]-methyl}-biphenyl-2-ol als weisses Pulver.
MS (ISP): 426,5 (M+H)⁺.

Beispiel A

10 Tablette

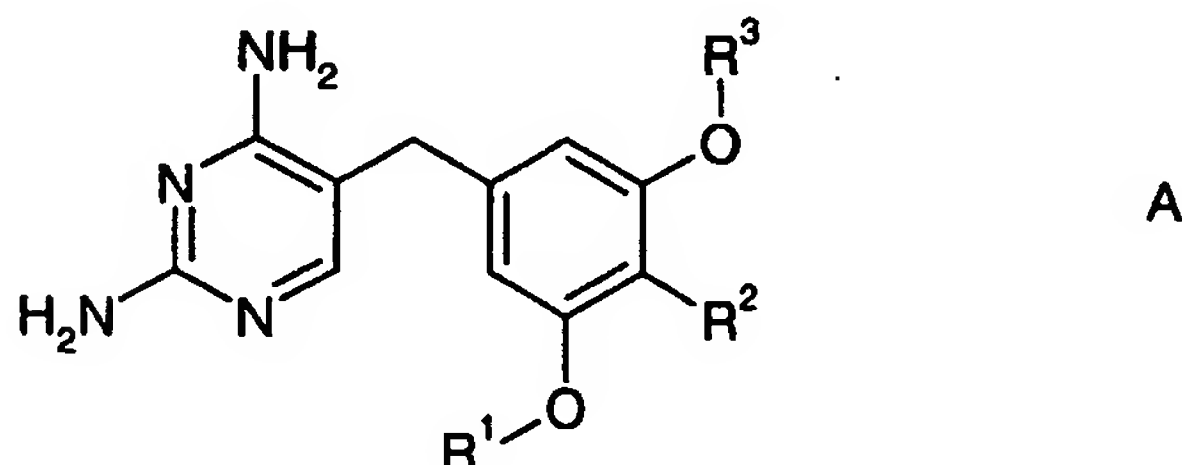
Sulfamethoxazol	400 mg
Verbindung der Formel A als Dihydrochlorid	80 mg
PRIMOJEL (Stärke-Derivat)	6 mg
POVIDONE K30 (Polyvinylpyrrolidon)	8 mg
15 Magnesiumstearat	<u>6 mg</u>
Totalgewicht	500 mg

Beispiel B

Verbindung der Formel A, z.B. als Hydrochlorid	100 mg
20 Maisstärke	15 mg
Talkum	3 mg
Magnesiumstearat	<u>2 mg</u>
	120 mg

Patentansprüche

1. Substituierte 5-Benzyl-2,4-diaminopyrimidine der allgemeinen Formel



in der

- 5 R^1 C2-C3 Alkyl ist;
 R^2 Phenyl, Naphthyl oder über eines seiner C-Atome gebundenes
 Heterocyclyl bedeutet, wobei Phenyl, Naphthyl oder Heterocyclyl
 einfach oder mehrfach substituiert sein können; und
 R^3 C2-C6 Alkyl, C2-C6 Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl,
 10 Heterocyclylalkyl, Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl,
 Cycloalkylsulfonyl, Cycloalkylalkylsulfonyl,
 Cycloalkylalkylsulfamoyl, Heterocyclylsulfonyl,
 Heterocyclylalkylsulfonyl oder Dialkylsulfamoyl darstellt, wobei
 diese Gruppen unsubstituiert oder substituiert sein können.

15 sowie Säureadditionssalze dieser Verbindungen.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Heterocyclyl- und Phenylgruppen R^2 unsubstituiert oder einfach oder mehrfach durch Halogen, Cyan, Alkyl, Alkoxy, Hydroxy, Nitro, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Alkanoylamino, Formyl, Alkanoyloxy, Cyanalkyl, Cyanalkoxy, Hydroxyalkyl, Alkoxyalkyl, Hydroxyalkoxy,
 20 Hydroxyalkylamino, Alkoxyalkoxy, Carbamoylalkoxy, Alkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Halogenalkylaminoalkyl, N-Alkyl-N-halogenalkyl-aminoalkyl, Alkylsulfanyl (Alkylthio), Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Alkylsulfonyloxy, Alkylsulfonylamino, R^7 , R^7 -alkyl, R^7 -alkoxy, R^7 -carbonylalkoxyalkyl oder R^7 -alkanoylamino substituiert sind, oder auch durch zwei benachbarte, zusammen einen ankondensierten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus
 25 bildende Substituenten substituiert sind; wobei R^7 ggfs. substituiertes Heterocyclyl darstellt und Alkyl allein oder in Zusammensetzungen bis zu 6 Kohlenstoffatome tragen kann.

3. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Naphthylgruppe R^2 unsubstituiert oder durch Hydroxy substituiert ist.

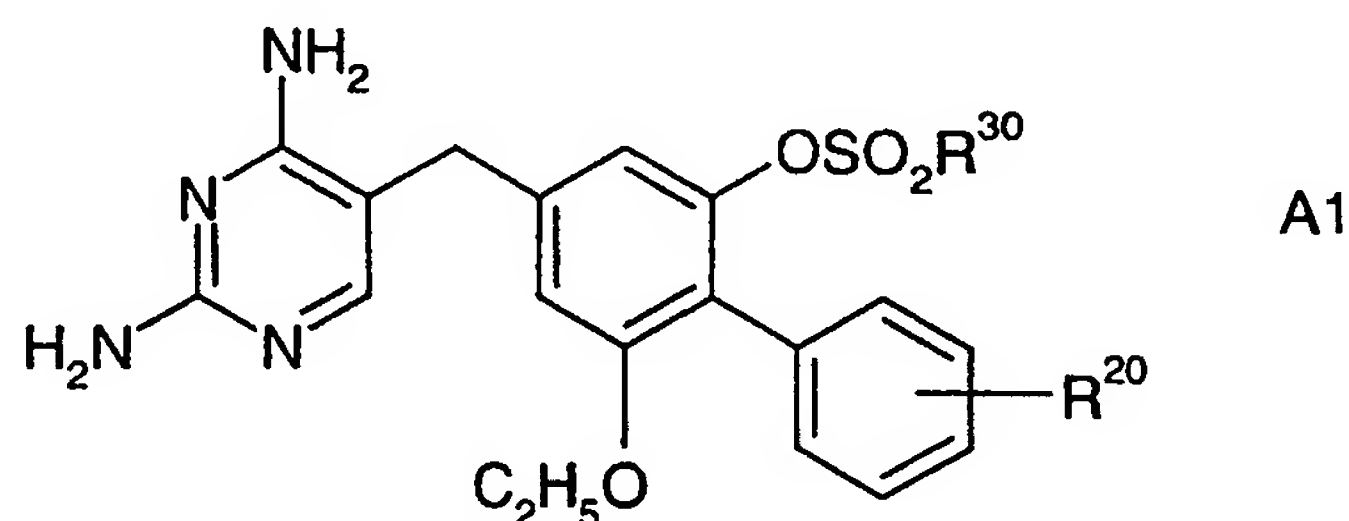
4. Verbindungen nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Heterocyclylgruppen R^7 unsubstituiert oder durch Halogen, Alkyl, Alkoxyalkyl, Hydroxyalkyl, Alkanoyl,
 30

Alkanoylaminoalkyl oder Oxo substituiert sind; wobei Alkyl, Alkoxy und Alkanoyl allein oder in Zusammensetzungen bis zu 6 Kohlenstoffatome tragen können.

5 5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1-4, dadurch gekennzeichnet, dass R³ C2-C6 Alkyl, Alkenyl, Alkylsulfonyl oder Dialkylsulfamoyl bedeutet und unsubstituiert oder durch Halogen, Cyan, Hydroxy oder Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist.

6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1-4, dadurch gekennzeichnet, dass R³ Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Heterocyclalkyl, Cycloalkylsulfonyl, Cycloalkylalkylsulfonyl, Heterocyclalkylsulfonyl oder Heterocyclalkylsulfonyl bedeutet und unsubstituiert oder
10 durch Alkyl, Alkoxy, Hydroxyalkyl, Alkoxyalkyl, Cyan, Cyanalkyl oder Cyanalkenyl substituiert ist; wobei Alkyl, Alkoxy und Alkenyl allein oder in Zusammensetzungen bis zu 6 Kohlenstoffatome tragen können.

7. Verbindungen nach Anspruch 1 der allgemeinen Formel

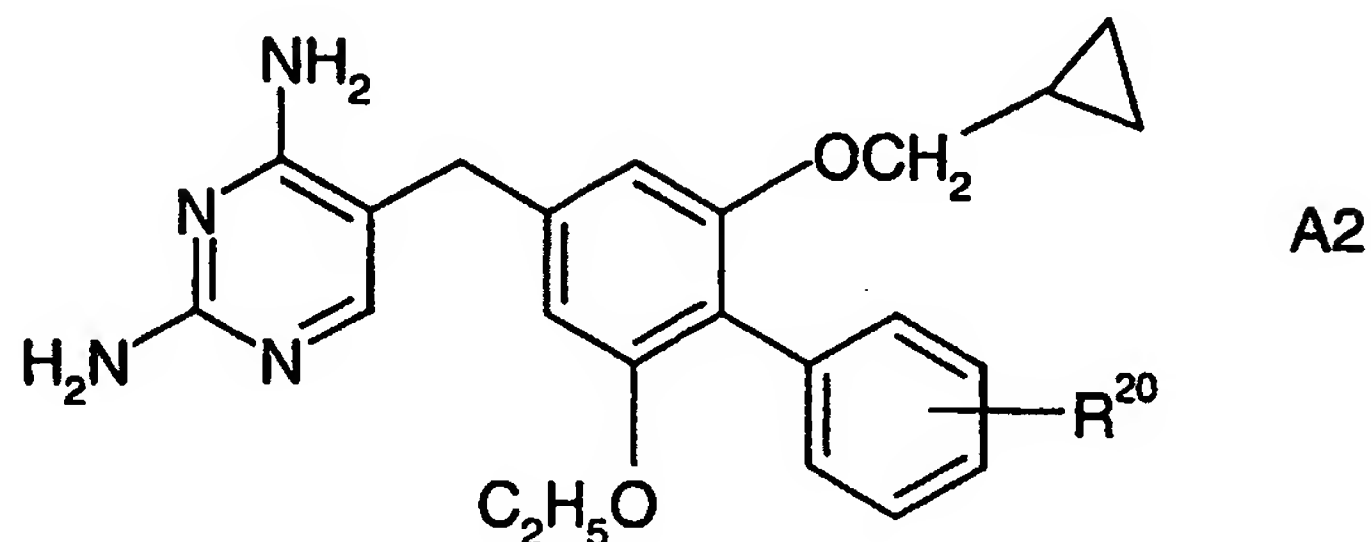


15 in der R²⁰ C1-C6 Alkyl, C1-C6 Alkoxy, Amino, C1-C6 Alkylamino, Fluor oder Chlor und R³⁰ C1-C6 Alkyl, C3-C6 Cycloalkyl; di-(C1-C6 Alkyl)amino, N-(C3-C6 Cycloalkyl)-N-(C1-C6 Alkyl)amino oder einen 5- oder 6-gliedrigen, gesättigten, am Stickstoff verknüpften N-Heterocyclus darstellt, sowie Säureadditionssalze dieser Verbindungen.

20 8. Verbindungen gemäss Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass R²⁰ Methyl, Methoxy, Amino, Methylamino oder Fluor darstellt.

9. Verbindungen gemäss Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, dass R³⁰ Isopropyl, sec-Butyl, Cyclobutyl, Dimethylamino, N-Cyclopropyl-N-methyl-amino oder Morpholino darstellt.

10. Verbindungen nach Anspruch 1 der allgemeinen Formel

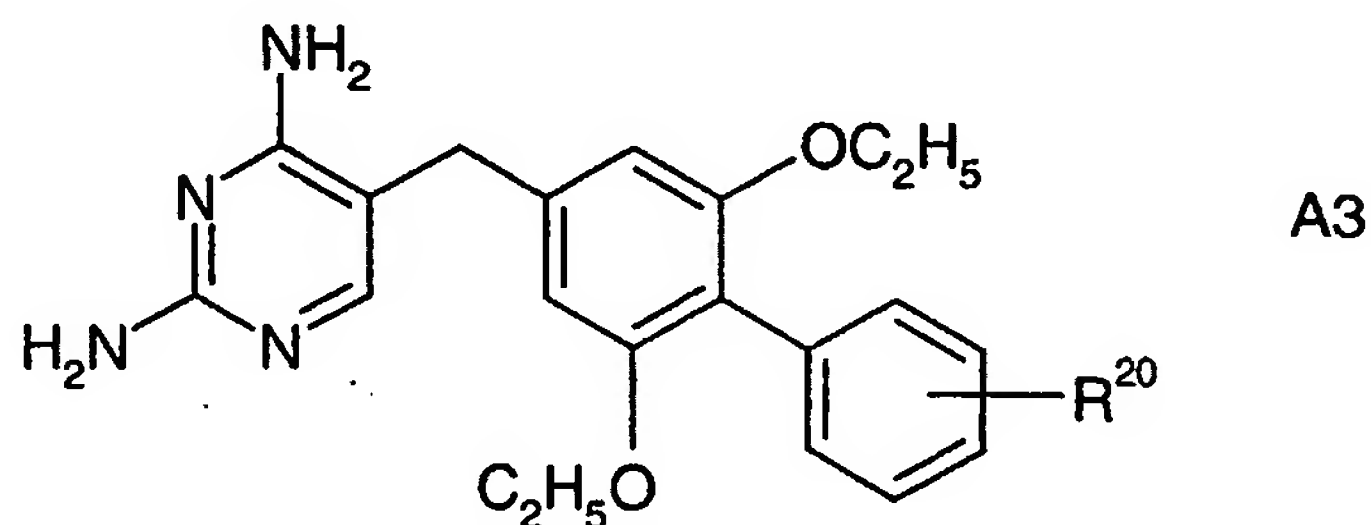


in der R^{20} C1-C6 Alkyl, C1-C6 Alkoxy, Amino, C1-C6 Alkylamino, Fluor oder Chlor bedeutet,

5 sowie Säureadditionssalze dieser Verbindungen.

11. Verbindungen gemäss Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass R^{20} Methyl, Methoxy, Amino, Methylamino oder Fluor darstellt.

12. Verbindungen nach Anspruch 1 der allgemeinen Formel



10 in der R^{20} C1-C6 Alkyl, C1-C6 Alkoxy, Amino, C1-C6 Alkylamino, Fluor oder Chlor bedeutet,

sowie Säureadditionssalze dieser Verbindungen.

13. Verbindungen gemäss Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass R^{20} Methyl, Methoxy, Amino, Methylamino oder Fluor darstellt.

15 14. Butan-2-sulfonsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester sowie Säureadditionssalze dieser Verbindung.

15 15. Cyclobutan-sulfonsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-methyl-biphenyl-2-yl-ester sowie Säureadditionssalze dieser Verbindung.

20 16. Morpholino-4-sulfonsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methylamino-biphenyl-2-yl-ester sowie Säureadditionssalze dieser Verbindung.

17. Dimethyl-sulfaminsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methyl-biphenyl-2-yl-ester sowie Säureadditionssalze dieser Verbindung.

18. Propan-2-sulfonsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester sowie Säureadditionssalze dieser Verbindung.

19. Butan-2-sulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester sowie Säureadditionssalze dieser Verbindung.

20. N-Cyclopropyl-N-methyl-sulfaminsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester sowie Säureadditionssalze dieser Verbindung.

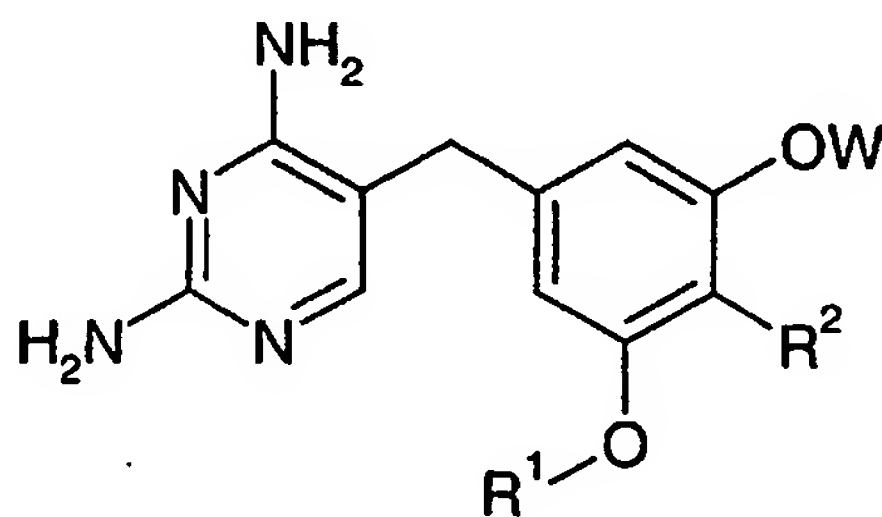
5 21. Propan-2-sulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester sowie Säureadditionssalze dieser Verbindung.

22. Propan-2-sulfonsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-methyl-biphenyl-2-yl-ester sowie Säureadditionssalze dieser Verbindung.

10 23. 5-(3'-Amino-6-cyclopropylmethoxy-2-ethoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin sowie Säureadditionssalze dieser Verbindung.

24. 5-(3'-Amino-2,6-diethoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin sowie Säureadditionssalze dieser Verbindung.

25. Verbindungen der allgemeinen Formel

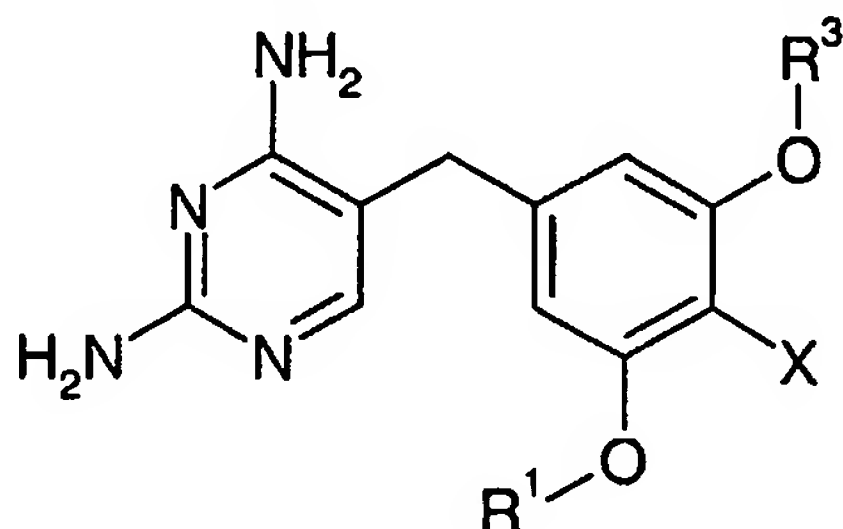


15 in der R¹ und R² die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und W Wasserstoff, Benzyl oder Methoxymethyl darstellt.

26. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1-24 zur Anwendung als Heilmittel, bevorzugt als Antiinfektiva.

20 27. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 1-24, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) eine Verbindungen der allgemeinen Formel



B

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

- 167 -

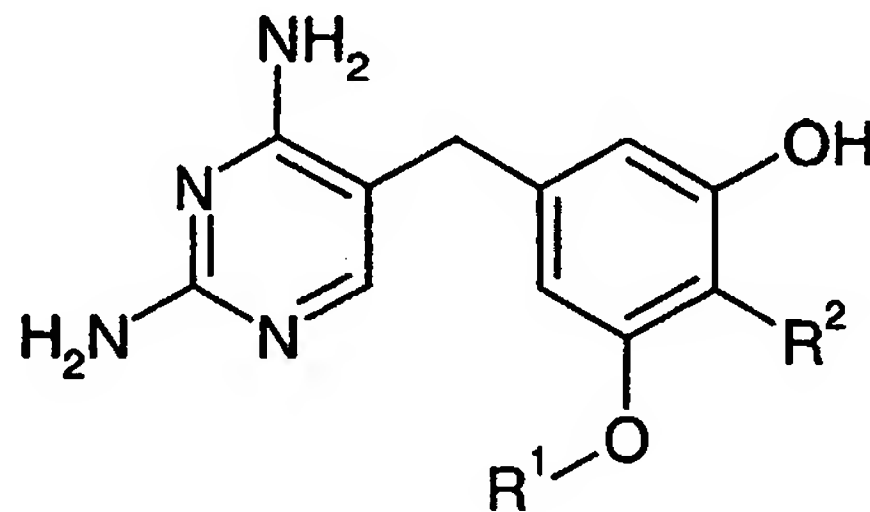
 R^2Y

C

umsetzt,

in denen R^1 , R^2 und R^3 die obige Bedeutung haben, wobei darin ggfs.
 vorhandene phenolische Hydroxygruppen und Amino/Alkylaminogruppen
 geschützt sind, eines der Symbole X und Y eine Abgangsgruppe und das andere
 eine mit dieser Abgangsgruppe austretende Gruppe darstellt,
 vorhandene Schutzgruppen abspaltet und gewünschtenfalls aromatische Substituenten an
 R^2/R^3 derivatisiert, oder dass man

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel



mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

 R^3Z

E

in Gegenwart einer Base umsetzt,

in denen R^1 , R^2 und R^3 die obige Bedeutung haben, wobei darin ggfs.
 vorhandene phenolische Hydroxygruppen und Amino/Alkylaminogruppen
 geschützt sind und Z eine Abgangsgruppe darstellt,
 vorhandene Schutzgruppen abspaltet und gewünschtenfalls aromatische Substituenten an
 R^2/R^3 derivatisiert, oder dass man

c) zur Herstellung von Verbindungen der Formel A, worin R^2 und/oder R^3 eine
 Sulfonylgruppe $-SO_2-$ enthält, eine entsprechende Verbindung, worin R^2 und/oder R^3 eine
 entsprechende Sulfanylgruppe $-S-$ oder Sulfinylgruppe $-SO-$ enthält, einer Oxidation
 unterwirft, oder dass man

d) eine Verbindung der Formel A in ein pharmazeutisch annehmbares Säureaddi-
 tionssalz überführt.

28. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1-24 und
 einen therapeutisch inerten Träger.

29. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1-24 zur Herstellung
 von antibiotisch wirksamen Arzneimitteln, welche diese Verbindungen enthalten.

30. Die Erfindung wie hiervor beschrieben.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern Application No

PCT/CH 00/00575

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D239/49 A61K31/505 A61P31/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96 16046 A (HOFFMANN LA ROCHE ; GUERRY PHILIPPE (CH); JOLIDON SYNESE (CH); MASC) 30 May 1996 (1996-05-30) see claim 1; example 2a - 2v, 4a - 4ac; page 16 & EP 0 793 656 A 10 September 1997 (1997-09-10) cited in the application	1-29
A	US 4 515 948 A (KOMPIS IVAN ET AL) 7 May 1985 (1985-05-07) column 1; example 8 --- -/--	1-29



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 January 2001

Date of mailing of the international search report

05/02/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lauro, P

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>HANS H. LOCHER ET AL.: "Antibacterial activities of epiroprim, a new dihydrofolate reductase inhibitor, alone and in combination with dapsone" ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, vol. 40, no. 6, 1996, pages 1376-1381, XP002156588 the whole document</p> <p>---</p>	1-29
A	<p>C. D. SELASSIE ET AL.: "On the optimization of hydrophobic and hydrophilic substituent interactions of 2,4-diamino-5-(substituted-benzyl)pyrimidines with dihydrofolate reductase" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 34, no. 1, 1991, pages 46-54, XP002156589 page 50, column 1, paragraph 2; example 8; table I</p> <p>-----</p>	1-29

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9616046	A	30-05-1996	AU	704911 B	06-05-1999
			AU	4116196 A	17-06-1996
			BR	9509768 A	07-07-1998
			CN	1166831 A	03-12-1997
			CZ	9701575 A	17-09-1997
			EP	0793656 A	10-09-1997
			FI	972194 A	22-05-1997
			HU	77372 A	30-03-1998
			JP	11507009 T	22-06-1999
			NO	972393 A	29-05-1997
			PL	320458 A	29-09-1997
			TR	960499 A	21-07-1996
			US	5763450 A	09-06-1998
US 4515948	A	07-05-1985	CH	591456 A	15-09-1977
			US	4792557 A	20-12-1988
			US	4659818 A	21-04-1987
			AR	207764 A	29-10-1976
			AR	211387 A	15-12-1977
			AT	338797 B	12-09-1977
			AT	735174 A	15-01-1977
			AT	351034 B	15-12-1978
			AT	949276 A	15-12-1978
			AU	7263174 A	26-02-1976
			BE	819773 A	11-03-1975
			CA	1037476 A	29-08-1978
			CU	34115 A	09-09-1981
			DD	116824 A	12-12-1975
			DD	122785 A	05-11-1976
			DE	2443682 A	20-03-1975
			DK	304476 A	05-07-1976
			DK	468374 A, B,	12-05-1975
			ES	429949 A	01-10-1976
			ES	437007 A	01-04-1977
			ES	437008 A	01-04-1977
			ES	437009 A	01-04-1977
			ES	437011 A	01-04-1977
			ES	437012 A	01-04-1977
			ES	437013 A	01-04-1977
			FI	256174 A, B,	13-03-1975
			FR	2242984 A	04-04-1975
			GB	1484481 A	01-09-1977
			GB	1484482 A	01-09-1977
			GB	1484483 A	01-09-1977
			HK	181 A	16-01-1981
			HU	170427 B	28-06-1977
			IE	40523 B	20-06-1979
			IE	40524 B	20-06-1979
			IE	40525 B	20-06-1979
			IL	45510 A	31-08-1978
			JP	1322765 C	27-06-1986
			JP	50053385 A	12-05-1975
			JP	60042238 B	20-09-1985
			LU	70878 A	19-08-1976
			NL	7411685 A, B	14-03-1975
			NO	743271 A, B,	07-04-1975
			PH	10643 A	22-07-1977
			SE	419443 B	03-08-1981

Form DC:T/SA/210 (national family survey) (July 1992)

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D239/49 A61K31/505 A61P31/04

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 96 16046 A (HOFFMANN LA ROCHE ; GUERRY PHILIPPE (CH); JOLIDON SYNESE (CH); MASC) 30. Mai 1996 (1996-05-30) * siehe Anspruch 1; Beispiele 2a-2v, 4a-4ac; Seite 16 * & EP 0 793 656 A 10. September 1997 (1997-09-10) in der Anmeldung erwähnt ---	1-29
A	US 4 515 948 A (KOMPIS IVAN ET AL) 7. Mai 1985 (1985-05-07) Spalte 1; Beispiel 8 ---	1-29
	--- -/--	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

5. Januar 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

05/02/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Lauro, P

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	HANS H. LOCHER ET AL.: "Antibacterial activities of epiroprim, a new dihydrofolate reductase inhibitor, alone and in combination with dapsone" ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Bd. 40, Nr. 6, 1996, Seiten 1376-1381, XP002156588 das ganze Dokument ---	1-29
A	C. D. SELASSIE ET AL.: "On the optimization of hydrophobic and hydrophilic substituent interactions of 2,4-diamino-5-(substituted-benzyl)pyrimidines with dihydrofolate reductase" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 34, Nr. 1, 1991, Seiten 46-54, XP002156589 Seite 50, Spalte 1, Absatz 2; Beispiel 8; Tabelle I -----	1-29

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9616046 A	30-05-1996	AU 704911 B	06-05-1999
		AU 4116196 A	17-06-1996
		BR 9509768 A	07-07-1998
		CN 1166831 A	03-12-1997
		CZ 9701575 A	17-09-1997
		EP 0793656 A	10-09-1997
		FI 972194 A	22-05-1997
		HU 77372 A	30-03-1998
		JP 11507009 T	22-06-1999
		NO 972393 A	29-05-1997
		PL 320458 A	29-09-1997
		TR 960499 A	21-07-1996
		US 5763450 A	09-06-1998
US 4515948 A	07-05-1985	CH 591456 A	15-09-1977
		US 4792557 A	20-12-1988
		US 4659818 A	21-04-1987
		AR 207764 A	29-10-1976
		AR 211387 A	15-12-1977
		AT 338797 B	12-09-1977
		AT 735174 A	15-01-1977
		AT 351034 B	15-12-1978
		AT 949276 A	15-12-1978
		AU 7263174 A	26-02-1976
		BE 819773 A	11-03-1975
		CA 1037476 A	29-08-1978
		CU 34115 A	09-09-1981
		DD 116824 A	12-12-1975
		DD 122785 A	05-11-1976
		DE 2443682 A	20-03-1975
		DK 304476 A	05-07-1976
		DK 468374 A, B,	12-05-1975
		ES 429949 A	01-10-1976
		ES 437007 A	01-04-1977
		ES 437008 A	01-04-1977
		ES 437009 A	01-04-1977
		ES 437011 A	01-04-1977
		ES 437012 A	01-04-1977
		ES 437013 A	01-04-1977
		FI 256174 A, B,	13-03-1975
		FR 2242984 A	04-04-1975
		GB 1484481 A	01-09-1977
		GB 1484482 A	01-09-1977
		GB 1484483 A	01-09-1977
		HK 181 A	16-01-1981
		HU 170427 B	28-06-1977
		IE 40523 B	20-06-1979
		IE 40524 B	20-06-1979
		IE 40525 B	20-06-1979
		IL 45510 A	31-08-1978
		JP 1322765 C	27-06-1986
		JP 50053385 A	12-05-1975
		JP 60042238 B	20-09-1985
		LU 70878 A	19-08-1976
		NL 7411685 A, B	14-03-1975
		NO 743271 A, B,	07-04-1975
		PH 10643 A	22-07-1977
		SE 419443 B	03-08-1981

13